Zorginstituut Nederland

Pakketbeheer weesgeneesmiddelen

Datum	26 oktober 2015
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2015010627
Contactpersoon	
Afdeling	Geneesmiddelenzorg
Uitgebracht aan	

Inhoud

Samenvatting

Weesgeneesmiddelen zijn geneesmiddelen voor de behandeling van zeldzame tot zeer zeldzame aandoeningen met een vaak progressief, sterk invaliderend en/of levensbedreigend karakter. Voor patiënten die lijden aan zeldzame aandoeningen is de toegang tot effectieve weesgeneesmiddelen van groot belang. Echter, doordat er steeds meer weesgeneesmiddelen op de markt komen, tegen vaak (exorbitant) hoge prijzen, komen de toegankelijkheid en betaalbaarheid ervan onder druk te staan. Daarbij komt dat op het moment van toelating tot de markt niet altijd duidelijk is hoe groot het effect is, of de grootte van het effect klinisch relevant is en welke groep patiënten er het meeste baat bij heeft. Door het kleine aantal patiënten zijn gegevens hierover doorgaans beperkt beschikbaar en de onderbouwing van de (kosten)effectiviteit vaak minimaal. Vanwege de doorgaans zeer hoge kosten per patiënt is de kans op een ongunstige kosteneffectiviteit van de behandeling bij voorbaat groot.

Het Zorginstituut is van mening dat er bij de beoordeling van weesgeneesmiddelen geen principiële redenen zijn om af te wijken van de toepassing van de pakketprincipes (inclusief de geldende referentiewaarden voor kosteneffectiviteit). De huidige beoordelingssystematiek voor de beoordeling van de pakketprincipes biedt goede aanknopingspunten om weesgeneesmiddelen op een consistente en goede manier te beoordelen.

Binnen de geneesmiddelen vormen de weesgeneesmiddelen een bijzondere categorie. Sinds 1999 worden fabrikanten vanuit de EU financieel gestimuleerd om weesgeneesmiddelen te ontwikkelen. Deze speciale status voor wees-geneesmiddelen heeft naast gewenste effecten (toename van het aantal weesgeneesmiddelen) ook geleid tot ongewenste effecten. Vanwege de vaak hoge prijzen en ondoorzichtige prijsstelling van weesgeneesmiddelen, het beperkte budget voor de gezondheidszorg en het potentiële verdringingseffect is het Zorginstituut van mening dat een ongunstige kosteneffectiviteit niet langer zonder meer verdedigbaar is.

Weging van de pakketprincipes kan leiden tot een negatief advies voor toelating tot het basispakket. De vaak ongunstige kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen leidt echter niet per definitie tot een negatief advies voor toelating tot het basispakket. Er kunnen argumenten zijn om een ongunstige kosteneffectiviteit te accepteren. Voorbeelden van argumenten die een rol bij deze afweging spelen zijn of het geneesmiddel het enige geneesmiddel voor de doelgroep is, de mate waarin de kwaliteit van leven verbetert en of er voldoende vertrouwen bestaat dat de kosteneffectiviteit te verbeteren is.

Als we na weging van de pakketprincipes tot de conclusie komen dat het wenselijk is een weesgeneesmiddel toe te laten tot de basisverzekering, is het van belang dit op een verantwoorde wijze te doen. Om de toegankelijkheid van weesgeneesmiddelen te waarborgen, de doelmatige inzet ervan te bevorderen en zo de risico's voor de basisverzekering te beheersen, introduceert het Zorginstituut het zogeheten weesgeneesmiddelen-arrangement. Dit is een set afspraken met de beroepsgroep om de (kosten)effectiviteit van deze middelen te optimaliseren door de kwaliteit van zorg transparant te maken, de effectiviteit te optimaliseren en de kosten te reduceren. Deze set van afspraken is een voorwaarde voor toelating tot de basisverzekering. Een weesgeneesmiddelen-arrangement bestaat uit:

- het instellen van een indicatiecommissie, belast met het adviseren over het starten dan wel stoppen van een behandeling met een weesgeneesmiddel bij een individuele patiënt.
- de (door)ontwikkeling van start- en stopcriteria.
- het opzetten van of aansluiten bij een onafhankelijk (internationaal) register. Wij vinden het van belang dat expertisecentra data gaan verzamelen voor de volgende doelen:
    - verkrijgen van gegevens over de (kosten)effectiviteit van de behandeling in de praktijk, bijvoorbeeld voor het formuleren van start- en stopcriteria en het optimaliseren van de dosering;
    - het evalueren van het gebruik van het weesgeneesmiddel in de praktijk.

Het is de verantwoordelijkheid van de betrokken partijen om op een goede en verantwoorde manier invulling en uitvoering te geven aan deze instrumenten. Wij betrekken deze partijen dan ook in een vroeg stadium bij de beoordeling van weesgeneesmiddelen, zodat zij hun mening kunnen geven over de te hanteren uitgangspunten en de invulling van het bijbehorende arrangement.

In een jaarlijks te verschijnen monitor weesgeneesmiddelen geeft het Zorginstituut een totaaloverzicht van de stand van zaken van de vergoeding van weesgeneesmiddelen en de bijbehorende arrangementen.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland adviseert de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) over de toelating van weesgeneesmiddelen tot het verzekerde pakket. Voor bepaling van de effectiviteit van weesgeneesmiddelen zijn veelal beperkte gegevens beschikbaar. Daarnaast kennen veel weesgeneesmiddelen een ongunstige kosteneffectiviteit. Tegelijkertijd is de verwachting dat het aantal weesgeneesmiddelen en de kosten daarvan de komende jaren verder stijgen. Om die reden is het van belang om te bekijken hoe weesgeneesmiddelen op een verantwoorde wijze tot het pakket toegelaten kunnen worden. Een andere aanleiding is de aanbeveling uit het Nationaal Plan Zeldzame Ziekten (NPZZ) om te zorgen voor een consistent beleid ten aanzien van aanspraak en vergoeding van weesgeneesmiddelen.

In dit rapport beschrijven wij hoe wij pakketbeheer van weesgeneesmiddelen inhoudelijk en procesmatig verder optimaliseren. Daarbij bouwen wij voort op ons eerdere rapport 'Pakketbeheer specialistische geneesmiddelen'. De partijen in de zorg - zoals patiënten, zorgaanbieders, verzekeraars en fabrikanten - zijn nadrukkelijk betrokken bij de totstandkoming van dit rapport. Samen hebben we gekeken hoe op verantwoorde wijze effectieve weesgeneesmiddelen tot de basisverzekering toegelaten kunnen worden.

1.2 Belangrijke vraagstukken rondom weesgeneesmiddelen

Wat betreft de weesgeneesmiddelen staat het Zorginstituut, net als andere instanties en landen, voor belangrijke vraagstukken bij de beoordeling dan wel toepassing van weesgeneesmiddelen. In geval van weesgeneesmiddelen is de onderbouwing van de effectiviteit vaak beperkt doordat er maar weinig patiënten aan deze ziekte lijden. Daarbij komt dat het natuurlijk beloop van veel zeldzame aandoeningen niet bekend is of niet altijd op dezelfde manier verloopt. Daarnaast laten effectiviteitstudies zien dat gevonden effecten sterk kunnen verschillen tussen patiënten (heterogeniteit). Op het moment van toelating tot de markt is vaak niet duidelijk hoe groot het effect is, of de grootte van het effect klinisch relevant is (er worden bijvoorbeeld vaak surrogaateindpunten gebruikt) en welke groep patiënten het meeste baat heeft en of dit voldoende is bewezen.

Voor de kosteneffectiviteit geldt eveneens dat er meestal maar weinig data beschikbaar zijn, waardoor veel analyses voor een (groot) deel op aannames gebaseerd zijn. Ondanks de beperkte gegevens is het zeer waarschijnlijk dat de kosteneffectiviteit van de behandeling in veel gevallen ongunstig is (ver boven de referentiewaarde van 80.000 euro per QALY, indien sprake is van een hoge ziektelast). Bij een gelijkblijvend zorgbudget betekent dit dat opname van interventies met een ongunstige kosteneffectiviteit tot een netto gezondheidsverlies op bevolkingsniveau leidt. Echter, het niet vergoeden van deze middelen ligt maatschappelijk gevoelig, omdat sommige patiënten mogelijk effectieve zorg onthouden wordt. Daarbij komt dat het in de meeste gevallen gaat om een kleine groep patiënten, meestal kinderen, met een ernstige aandoening waarvoor geen andere behandeling bestaat.

1.3 Doelstelling

Bij pakketbeheer staat voorop dat het basispakket niet meer zorg bevat dan nodig is en niet minder dan noodzakelijk is. Op deze manier willen we de zorg op een kwalitatief hoog niveau houden en nu en in de toekomst betaalbaar houden.

De doelstelling van dit rapport is het uitleggen op welke wijze we pakketbeheer van weesgeneesmiddelen vormgeven, inclusief de manier waarop we doelmatige en verantwoorde toepassing van weegeneesmiddelen in de praktijk borgen. In eerste instantie passen wij deze werkwijze toe op geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen, die niet oncologisch van aard zijn. Mocht blijken dat een ander onderwerp (bijv. een oncologisch geneesmiddel) zich ook hiervoor leent, zetten we deze werkwijze breder in. De reden dat wij op dit moment gekozen hebben voor zeldzame aandoeningen, die niet oncologisch van aard zijn, is het feit dat de oncologie een andere dynamiek kent. Zo is er bijvoorbeeld voor zeldzame aandoeningen vrijwel altijd geen alternatieve behandeling beschikbaar, terwijl er binnen de oncologie volop interventies beschikbaar zijn die elkaar snel opvolgen. Op dit moment buigen we ons over een geschikte aanpak voor beoordelen van oncologische geneesmiddelen.

1.4 Plan van aanpak/werkwijze

Bij het beoordelingsproces en de implementatie van weesgeneesmiddelen in de praktijk geldt dat de betrokkenheid en inzet van partijen cruciaal is. Het is immers de verantwoordelijkheid van alle partijen om zorg te dragen voor een verantwoorde inzet van weesgeneesmiddelen. Daarom hebben we ervoor gekozen deze nieuwe werkwijze gezamenlijk met de relevante partijen te ontwikkelen. De volgende partijen hebben wij hierbij betrokken: patiënten, medisch-specialisten, ziekenhuizen, zorgverzekeraars, apothekers en industrie. Een uitgebreide vragenlijst met procesmatige en inhoudelijke discussiepunten stond centraal[1]. Deze vragenlijst is opgenomen in bijlage één bij dit rapport. Naast deze bijeenkomsten hebben we ook enkele experts geïnterviewd en hebben we een verkorte vragenlijst voorgelegd aan de landen die deelnemen aan de Medicine Evaluation Committee[2] (MEDEV). Acht vergoedingsautoriteiten hebben de vragenlijst ingevuld: Italië, Oostenrijk, Hongarije, Tsjechië, Letland, Griekenland, Polen, België en Slovenië. De resultaten van deze overleggen hebben geleid tot een tussenrapportage met daarin conceptconclusies op de verschillende vraagstukken en een voorstel voor instrumenten om verantwoorde opname van weesgeneesmiddelen in de basisverzekering te bevorderen. Deze tussenrapportage hebben we in een gezamenlijke bijeenkomst met alle partijen[3] besproken. Vervolgens hebben de partijen de gelegenheid gekregen schriftelijk te reageren op het concept-eindrapport. De reacties van de koepelorganisaties op het concepteindrapport zijn bijgevoegd als bijlage en verwerkt in het rapport. In de bijlagen (3a t/m 3e en 5) zijn ook de reacties van partijen per onderwerp weergegeven. In de witte gearceerde tekstblokken zijn de visies van partijen, zoals die gedurende het project zijn gerapporteerd, weergegeven. In de grijs gearceerde tekstblokken (bestuurlijke reacties partijen) zijn de reacties van partijen op het definitieve eindrapport verwoord. Ook de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR-commissie geneesmiddelen) en de Advies Commissie Pakket (ACP) van het Zorginstituut zijn betrokken bij de totstandkoming van het rapport. Zij hebben advies uitgebracht over zowel de tussenrapportage als de concepteindrapportage.

1.5 Leeswijzer

In hoofdstuk twee besteden we aandacht aan de definitie van een zeldzame aandoening en de Europese Verordening voor weesgeneesmiddelen. Ook komt de omvang van weesgeneesmiddelen (aantallen en kosten) in Nederland aan bod en de

[1] De relevante partijen hebben in deze fase niet altijd van de gelegenheid gebruik gemaakt over alle onderwerpen hun mening te geven.

[2] An informal Group of representatives of payers under the flag of the European Social Insurance Platform (ESIP).

[3] Omdat de Federatie van Medisch Specialisten was verhinderd bij de consultatiebijeenkomst, hebben we hiermee nog een apart overleg georganiseerd.

vergoeding van weesgeneesmiddelen in Nederland en in andere landen. In hoofdstuk drie gaan we in op de toegankelijkheid en betaalbaarheid van weesgeneesmiddelen. Hoofdstuk vier beschrijft het beoordelingsproces en het beoordelingskader voor weesgeneesmiddelen. Bij het beoordelingsproces gaan we in op de wijze waarop we bepalen welke weesgeneesmiddelen we gaan beoordelen en op welke manier wij relevante partijen betrekken bij de totstandkoming van een beoordeling. Ook gaan we in dit hoofdstuk in op de vraag of er zwaarwegende argumenten zijn om af te wijken van de bestaande beoordelingssystematiek voor effectiviteit en kosteneffectiviteit.
In hoofdstuk vijf lichten we toe in welke gevallen en met welk doel we een weesgeneesmiddelen-arrangement sluiten met de beroepsgroep. In dit hoofdstuk komen ook de instrumenten die daar onderdeel vanuit maken aan bod en op welke manier we het gebruik van weesgeneesmiddelen in de praktijk monitoren. In hoofdstuk zes staan onze conclusies geformuleerd. In bijlage drie bij dit rapport is uitgeschreven welke overwegingen een rol hebben gespeeld en wat de visie is van de verschillende partijen hierop. In bijlage vijf zijn de reacties van partijen opgenomen op aspecten uit het hoofdrapport die niet in bijlage drie terugkomen.

2 Zeldzame aandoeningen en (vergoeding van) weesgeneesmiddelen

2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk geven we informatie over wanneer sprake is van een zeldzame aandoening. Daarnaast beschrijven we wanneer de European Medicines Agency (EMA) een geneesmiddel de status 'weesgeneesmiddel' geeft en gaan we dieper in op de Europese verordening weesgeneesmiddelen. Ook is in kaart gebracht wat de omvang is van weesgeneesmiddelen in Nederland (aantallen en kosten op macroniveau). Tot slot laten we in paragraaf 2.5 onder andere zien dat of een weesgeneesmiddel wordt vergoed, per land verschilt.

2.2 Wat is een zeldzame aandoening?

De Europese Unie (EU) spreekt van een zeldzame aandoening indien een aandoening niet vaker voorkomt dan 5 op de 10.000 inwoners van de EU. Voor de Nederlandse situatie betekent dit dat er maximaal ongeveer 8400 patiënten in Nederland zullen zijn met één bepaalde zeldzame aandoening. Aan sommige ziekten lijden wereldwijd niet meer dan een paar duizend mensen. Naar schatting zijn er tussen de 6.000 en 8.000 verschillende zeldzame ziekten. Eén op de zeventien Nederlanders lijdt aan een zeldzame ziekte. Wereldwijd zijn er naar schatting 350 miljoen mensen met een zeldzame aandoening.[4] In ongeveer 80 procent van deze ziekten speelt erfelijkheid een rol. Deze ziekten ontwikkelen zich vaak al op jonge leeftijd. Deze ziekten zijn ernstig invaliderend of zelfs levensbedreigend.

> Een zeldzame ziekte is in een groot aantal gevallen erfelijk en openbaart zich om die reden vaak op kinderleeftijd. Na een lange periode wordt vaak pas duidelijk waar de klachten en symptomen vandaan komen. Het is vaak een progressieve aandoening die sterk invaliderend en/of levensbedreigend is. In veel gevallen bestaat er geen behandeling en is er nog weinig bekend over de ziekte. De behandeling is dan beperkt tot het verlichten van de symptomen van het kind. De ontwikkeling van weesgeneesmiddelen zijn vaak de enige hoop op verbetering van kwaliteit van leven en een langer leven.

2.2.1 Internationale definities zeldzame aandoening

De definitie van een zeldzame ziekte ('orphan disease') in Europa verschilt van die in de Verenigde Staten. In de VS spreekt men van een zeldzame aandoening indien minder dan 200.000 personen in de VS of 1 op de 1500 personen (Rare disease Act 2002) de ziekte hebben. In Japan geldt <50.000 patiënten of 2,5 per 10.000 als afkappunt. In het Verenigd Koninkrijk is er een informele subcategorie in het leven geroepen: namelijk de ultra-weesgeneesmiddelen. Dit zijn zeer zeldzame aandoeningen met een prevalentie van minder dan 1 op de 50.000 patiënten in het Verenigd Koninkrijk. Als we deze grens voor ultra-weesgeneesmiddelen omrekenen naar de Nederlandse situatie, komen we uit op maximaal 340 personen in Nederland met de zeldzame aandoening.

2.3 Wanneer is een geneesmiddel een weesgeneesmiddel?

In de Verenigde Staten is in 1983 de Orphan Drug Act ingevoerd. Hierin is opgenomen dat een geneesmiddel vanaf een bepaald moment in de ontwikkelingsfase aangewezen kan worden als weesgeneesmiddel (orphan drug

[4] Weesgeneesmiddelen: zeldzaam maar niet uitzonderlijk. Publicatie Nefarma: 2014. http://www.nefarma.nl/nefarma/publicaties/brochures

designation). De fabrikant krijgt daardoor een aantal financiële voordelen, zoals het vervallen van registratiekosten, belastingaftrek voor onderzoeks- en ontwikkelingskosten en een zeven jaar durende marktexclusiviteit. De Europese Commissie heeft op 16 december 1999 een vergelijkbare afspraak gemaakt en de Verordening betreffende weesgeneesmiddelen vastgesteld om het ontwikkelen van weesgeneesmiddelen te stimuleren (Verordening (EG) Nr. 141/2000). Sommige ziekten komen immers zo zelden voor dat de kosten voor de ontwikkeling en het in de handel brengen van een geneesmiddel van een dergelijke aandoening niet altijd zouden worden gedekt uit de verwachte verkoop van het geneesmiddel en ontwikkeling van weesgeneesmiddelen om die reden mogelijk niet interessant is voor de industrie. In deze verordening is opgenomen aan welke voorwaarden een geneesmiddel moet voldoen om de status van weesgeneesmiddel te kunnen verwerven. De EMA geeft het label weesgeneesmiddel af indien[5]:

- het geneesmiddel bestemd is voor behandeling, preventie of diagnose van een ziekte die levensbedreigend of chronisch invaliderend is en;
- de aandoening niet vaker voorkomt dan 5 op de 10.000 inwoners van de EU of indien het onwaarschijnlijk is dat het in de handel brengen van een geneesmiddel onvoldoende opbrengt om de investering te rechtvaardigen en;
- er geen behandeling beschikbaar is of indien het nieuwe middel significante voordelen oplevert ten opzichte van de reeds beschikbare behandeling.

Indien een geneesmiddel de status 'weesgeneesmiddel' heeft gekregen, komt de fabrikant van het middel in aanmerking voor enkele Europese financiële stimuleringsmaatregelen. Als de verhouding tussen de klinische werkzaamheid en de veiligheid acceptabel is, wordt een weesgeneesmiddel toegelaten tot de markt. De Europese Commissie geeft aan dat gedurende een periode van marktexclusiviteit alleen een nieuw geneesmiddel toegelaten wordt tot de markt wanneer het nieuwe middel significante voordelen oplevert ten opzichte van de reeds beschikbare behandeling.

2.3.1 *Financiële stimuleringsmaatregelen*

Vanuit de Europese Unie zijn de volgende financiële stimuleringsmaatregelen opgesteld voor de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen.

- Marktexclusiviteit van 10 jaar (art. 8 eerste lid van de Verordening nr. 141/2000). Tijdens deze periode kunnen concurrerende vergelijkbare middelen in principe niet op de markt gebracht worden.
- Begeleiding bij de voorbereiding van het product dossier. De EMA kan wetenschappelijk advies geven om de ontwikkeling en voorbereiding van het dossier te optimaliseren. Voor de aanvrager verhoogt dit de kans voor een succesvolle aanvraag voor een handelsvergunning.
- Lagere kosten voor EU aanvragen, inspecties en adviezen e.d. van de EMA.
- In aanmerking komen voor EU gesponsord onderzoek.

2.4 Kosten en aantallen weesgeneesmiddelen

De EMA heeft tot nu toe 83 weesgeneesmiddelen[6] toegelaten tot de markt (ook wel registration of registratie genoemd), waarvan in een aantal gevallen de 10-jaars marktexclusiviteit is verlopen. Ruim 1300 geneesmiddelen hebben van de EMA het stempel 'weesgeneesmiddel' gekregen, maar zijn (nog) niet tot de markt toegelaten (designation). Kanters et al. (2014)[7] hebben de totale kosten van weesgeneesmiddelen over een periode van 2006 tot en met 2012 in kaart gebracht. Uit dit onderzoek blijkt dat kosten van weesgeneesmiddelen in Nederland zijn

[5] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp

[6] September 2015

[7] Kanters TA, Steenhoek A and Hakkaart L. Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006-2012. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:154.

toegenomen van 61,2 miljoen euro in 2006 tot 260 miljoen euro in 2012. Hierin zijn zowel de weesgeneesmiddelen die intramuraal (aanspraak geneeskundige zorg) als extramuraal (opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)) worden verstrekt meegenomen. In dezelfde periode verviervoudigde het aantal weesgeneesmiddelen (van 11 naar 43) en het aantal patiënten (van 2189 in 2006 tot 9762 in 2012). In 2006 werd 1,1% van de geneesmiddelenuitgaven aan weesgeneesmiddelen besteed, in 2012 was dit 4,2-4.6%. De kosten van een weesgeneesmiddel kunnen oplopen tot 600.000 euro per patiënt per jaar.

Onze verwachting is dat het aantal weesgeneesmiddelen en daarmee de kosten de komende jaren blijven stijgen. Deze verwachting baseren we onder meer op ervaringen van de Food and Drug Administration (FDA). De FDA heeft in de Verenigde Staten in 2014 het hoogste aantal nieuwe geneesmiddelen (n=41) goedgekeurd in 18 jaar. Bijna 40% van deze nieuwe middelen betreft een middel voor zeldzame aandoeningen, waarbij de kosten in veel gevallen hoog zijn en de 100.000 dollar per patiënt overstijgen[8]. Het lijkt er sterk op dat de industrie zich is gaan richten op het ontwikkelen van geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen. Dit is voor de medische praktijk een zeer wenselijke ontwikkeling. Echter, met de huidige prijzen voor weesgeneesmiddelen komen daarmee de totale geneesmiddelenuitgaven onder druk te staan.

2.5 Vergoeding van weesgeneesmiddelen in Nederland en in andere landen

2.5.1 Wet- en regelgeving

Geneesmiddelen kunnen in Nederland vallen onder de farmaceutische zorg (opname in het GVS) of deel uitmaken van de geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Dit is van oudsher zo gegroeid. Het huidige beleid is dat indien een geneesmiddel binnen de muren van een ziekenhuis wordt toegediend er sprake is van geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Wordt het geneesmiddel in de thuissituatie toegepast dan is sprake van extramurale farmaceutische zorg. Er zijn twee uitzonderingen, waarbij alleen de eerste relevant is voor weesgeneesmiddelen. Indien een (wees)geneesmiddel intraveneus wordt toegediend (ongeachte de plaats waar het wordt toegediend), valt het geneesmiddel onder de geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden.

Indien het een weesgeneesmiddel betreft dat de minister wil opnemen in het GVS, vraagt de minister in alle gevallen het Zorginstituut hierover advies uit te brengen. Indien wij positief adviseren en de minister deelt deze conclusie neemt zij het middel op in het GVS. Vanaf dat moment komt het middel voor vergoeding in aanmerking. Dit noemen wij een gesloten systeem. Indien er sprake is van een geneesmiddel, in het kader van de geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden, stroomt het geneesmiddel op het moment van toelating tot de Europese markt 'automatisch' in de basisverzekering, mits de behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. In de toelichting bij het Besluit zorgverzekering artikel 2.1, tweede lid (artikel over stand van de wetenschap en praktijk), is het volgende opgenomen: 'Het is de zorgverzekeraar die de zorgverzekering uitvoert. Daarbij toetst hij ook of er sprake is van gebruikelijke zorg... Zorgverzekeraars kunnen bij twijfel ook het CVZ als pakketbeheerder raadplegen.' Dit systeem noemen wij een open omschrijving.

[8] http://www.nefarma.nl/nieuwsberichten/website/2015/01/record-aantal-nieuwe-geneesmiddelen

Bij een open omschrijving beoordelen wij niet alle geneesmiddelen. We kiezen ervoor risicogericht en na overleg met partijen te bepalen welke specialistische[9] geneesmiddelen wij jaarlijks beoordelen (zie ook paragraaf 4.2.1.).

2.5.2 *Vergoeding weesgeneesmiddelen in Nederland versus andere landen*

Op dit moment worden in Nederland bijna alle geregistreerde weesgeneesmiddelen vergoed[10] vanuit de basisverzekering. Of een weesgeneesmiddel wel of niet vergoed wordt, verschilt per land. Uit de analyse afgenomen bij de landen aangesloten bij de Medicine Evaluation Committee (MEDEV) bleek dat sommige weesgeneesmiddelen door fabrikanten niet op de markt worden gebracht in bepaalde Oost-Europese landen. Het komt in Europese landen regelmatig voor dat weesgeneesmiddelen niet vergoed worden vanwege de hoge kosten per patiënt of de hoge budgetimpact. Uit de analyse van de MEDEV bleek dat de meerderheid van de respondenten vergoeding van één of meer weesgeneesmiddelen heeft afgewezen. In veel van de gevallen was de prijs van het weesgeneesmiddel hiervoor de reden.

2.5.3 *Internationale samenwerking*

Internationale samenwerking is natuurlijk in veel gevallen gewenst, maar bij weesgeneesmiddelen nog meer en zelfs noodzakelijk. Zoals in de inleiding beschreven zijn er maar beperkt gegevens bekend over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de behandeling. Internationaal samenwerken op het terrein van de weesgeneesmiddelen is vanwege het beperkt aantal patiënten zeer wenselijk. Op die manier is het natuurlijk beloop en het effect van de behandeling beter in kaart te brengen. Deze internationale samenwerking is op veel plaatsen binnen het proces van ontwikkelen tot het vergoeden van weesgeneesmiddelen van belang: zoals de keuze van uitkomstmaten voor de start van fase III onderzoeken, een gezamenlijke beoordeling door Europese organisaties zoals het Zorginstituut, het maken van een internationaal register, het opstellen van start- en stopcriteria, het opstellen van behandelprotocollen en richtlijnen door expertisecentra en wellicht zelfs een internationale indicatiecommissie. De eerste stappen voor internationale samenwerking zijn gezet en op sommige terreinen zijn partijen zelfs al verder. Zo zijn de eerste stappen van samenwerking op het terrein van gezamenlijk beoordelen van de effectiviteit van (wees)geneesmiddelen reeds gezet (zie EUnetHTA, bijlage twee). Daarnaast zijn de eerste contacten gelegd met België om op het terrein van de weesgeneesmiddelen samen te gaan werken. Het Zorginstituut onderzoekt of het mogelijk is toegang te krijgen tot data uit registers van zeldzame aandoeningen van andere landen, om zo over effectiviteitsgegevens van een grotere populatie van patiënten te beschikken. Recent is bekend geworden welke ziekenhuizen zich expertisecentrum mogen noemen. Eén van de vereisten waaraan een expertisecentrum moet voldoen is het onderhouden van contacten met onder andere expertisecentra op nationaal en Europees niveau. We verwachten dan ook dat expertisecentra Europese samenwerking gaan zoeken om te komen tot start- en stopcriteria, gezamenlijke registers en internationale kwaliteitsstandaarden en/of richtlijnen. Brede internationale samenwerking op al deze aspecten komt niet van de ene op de andere dag van de grond. Naast het verder verkennen van internationale samenwerking, willen we op nationaal niveau enkele aspecten al verder gaan uitwerken.

---

[9] In het kader van de geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden

[10] Ceplene® wordt niet vergoed omdat er onvoldoende informatie beschikbaar was, Mepact® en Bronchitol® omdat er sprake was van een therapeutische minderwaarde.

3 Toegankelijkheid en betaalbaarheid weesgeneesmiddelen

3.1 Inleiding

In onderstaande paragrafen besteden we aandacht aan drie aspecten die de toegankelijkheid van weesgeneesmiddelen (kunnen) beperken, namelijk de bekostiging van de zorg, de prijsstelling en de inkoop van zorg door zorgverzekeraars. Deze aspecten zijn ook door partijen ingebracht en hebben een nauwe relatie met de betaalbaarheid van de weesgeneesmiddelen.

3.2 Bekostiging

Eén van de aspecten waardoor de toegankelijkheid van effectieve weesgeneesmiddelen in het geding kan komen is de bekostiging. Ziekenhuizen en zorgverzekeraars maken jaarlijks budgetafspraken over weesgeneesmiddelen. Indien er in de loop van een jaar een weesgeneesmiddel door de EMA wordt goedgekeurd en hiermee niet of onvoldoende rekening is gehouden in de onderhandeling, komen ziekenhuizen hierdoor in de problemen. Dit is vooral het geval indien de prijs van het weesgeneesmiddel hoog is en het aantal patiënten groter is dan een enkele casus. In de financiële kaders, opgesteld door het ministerie van VWS, is rekening gehouden met groeiruimte die onder andere is bedoeld om dit type ontwikkelingen mee op te vangen. Toch doen deze problemen zich voor. Vanaf 2015 is er een afspraak tussen Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Federatie Universitair Medische Centra (NFU) waarin is opgenomen dat de bekostiging van weesgeneesmiddelen op basis van nacalculatie plaatsvindt, zodat niet langer de ziekenhuizen risicodragend zijn, maar de zorgverzekeraars. Zorgverzekeraars zullen voor dit risico een reservering moeten maken. Wij verzoeken partijen om aan te geven of met deze afspraak tussen ZN en de NFU de problematiek is opgelost en patiënten niet onnodig lang op hun behandeling hoeven wachten.

3.3 Prijsstelling

Een ander aspect dat van invloed is op de toegankelijkheid van weesgeneesmiddelen is de prijsstelling van weesgeneesmiddelen. Als immers de prijs van weesgeneesmiddelen zo hoog blijft of zelfs steeds verder blijft toenemen en ook het aantal weesgeneesmiddelen toeneemt, is het in de toekomst financieel niet houdbaar om deze middelen te blijven vergoeden. De vraag is bovendien of de prijsstelling van weesgeneesmiddelen wel gerechtvaardigd is.

De prijsstelling van bepaalde weesgeneesmiddelen is exorbitant hoog, waardoor de relatie tussen de kosten en de opbrengsten verre van acceptabel is. Redenen die hiervoor gegeven worden door de farmaceutische industrie en argumenten die hier tegenover gesteld kunnen worden zijn:

- Afzetmarkt klein en ontwikkelkosten hoog

Fabrikanten geven aan dat de prijzen van weesgeneesmiddelen zo hoog zijn doordat de afzetmarkt klein is en de ontwikkelkosten van weesgeneesmiddelen hoog. Echter, er zijn ook argumenten te bedenken waardoor de kosten van het op de markt brengen van weesgeneesmiddelen juist lager zijn in vergelijking met ‘normale’ geneesmiddelen. Zo kunnen de kosten van onderzoek voor weesgeneesmiddelen mogelijk lager liggen omdat:

- minder proefpersonen geïncludeerd hoeven te worden;
- kortere doorlooptijden geaccepteerd worden (doordat vaak volstaan kan worden met surrogaatparameters);

- het vinden van proefpersonen mogelijk makkelijker is doordat patiënten met zeldzame aandoeningen vaak zijn aangesloten bij een patiëntenvereniging of in behandeling zijn bij een expertisecentrum. Nadeel kan zijn dat patiënten in sommige gevallen ver moeten reizen (of zelfs tijdelijk in een ander land moeten verblijven) voor het krijgen van de behandeling in onderzoeksverband. Dit kan ook leiden tot een toename van de onderzoekskosten.

Naast mogelijke besparingen op onderzoekskosten, zou de industrie in theorie ook minder geld kwijt zijn aan marketing van het weesgeneesmiddel, omdat er geen concurrerend middel beschikbaar is. Ook biedt het Europese stimuleringsbeleid financiële voordelen. Zo kan de fabrikant (indien zijn middel de status 'weesgeneesmiddel' heeft gekregen) gebruikmaken van begeleiding bij de voorbereiding van het product dossier en kan de EMA wetenschappelijk advies geven om de ontwikkeling en voorbereiding van het dossier te optimaliseren. Voor de aanvrager vergroot dit de kans voor een succesvolle aanvraag voor een handelsvergunning. Ook gelden er lagere kosten voor EU aanvragen, inspecties en adviezen en dergelijke van de EMA en kan een fabrikant in aanmerking komen voor EU gesponsord onderzoek. Een laatste argument waardoor de kosten voor ontwikkeling van weesgeneesmiddelen mogelijk lager liggen, is dat het regelmatig voorkomt dat een deel van de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen heeft plaatsgevonden bij één of meerdere universiteiten. In veel gevallen worden de kosten van onderzoek door universiteiten betaald uit subsidies van overheden.

- Value-based pricing

Een andere reden die de farmaceutische industrie geeft ter onderbouwing van hun prijs, is dat er sprake is van 'value based pricing', oftewel de prijs van het geneesmiddel hangt af van de waarde ervan. Toepassing van weesgeneesmiddelen kan immers ook leiden tot maatschappelijke winsten, bijvoorbeeld het feit dat patiënten daardoor weer een werkzaam leven kunnen leiden. Dergelijke winsten neemt de industrie mee in de bepaling van de hoogte van de prijs. De maatschappelijke vraag is of het terecht is dat slechts één stakeholder in de zorg zich de maatschappelijke winsten die behaald worden grotendeels toe mag eigenen.

Inzicht prijsopbouw: 'willingness to pay'

Het is een bekend probleem dat fabrikanten geen inzicht geven in de onderbouwing van de prijs van weesgeneesmiddelen. Dit jaar kwam in het nieuws dat wetenschappers aan de Universiteit Utrecht erin zijn geslaagd het medicijn tegen de ziekte van Pompe in een kleine hoeveelheid na te maken. Het medicijn tegen de ziekte van Pompe is een van de duurste middelen die in Nederland vergoed wordt. Het geneesmiddel van de fabrikant kost zo'n 400.000 tot 700.000 euro per patiënt per jaar. Het vergelijkbare middel waar ze in Utrecht aan werken zou voor zo'n 4000 euro per patiënt per jaar gemaakt kunnen worden. Uiteraard zijn dit alleen productiekosten en maakt een fabrikant bij de ontwikkeling van een geneesmiddel veel meer kosten, maar door de media zijn er toch vraagtekens gezet bij dit grote verschil in kosten (4000 euro versus 400.000-700.000 euro). De vraag is of de vraagprijs van een weesgeneesmiddel enkel is gebaseerd op gemaakte kosten, of dat de prijs mede is gebaseerd op 'willingness to pay'. Wij vinden dat vanuit het oogpunt van betaalbaarheid van zorg en maatschappelijke verantwoordelijkheid van de farmaceutische industrie dat de farmaceutische industrie meer inzicht moet geven in de prijsopbouw van zijn producten.

Marktwerking

Een vraag die voortvloeit uit de hoge prijsstelling van weesgeneesmiddelen is of er wel sprake is van marktwerking. Doordat er voor de meeste ultra-weesgeneesmiddelen ook na marktexclusiviteit geen generieke variant op de markt komt, zou eigenlijk ook niet gesteld mogen worden dat de kosten van

weesgeneesmiddelen binnen periode van tien jaar marktexclusiviteit terugverdiend zouden moeten worden. En als er al een ander geneesmiddel op de markt komt voor behandeling van dezelfde aandoening, is de prijsstelling van dit middel vaak gelijk aan het bestaande middel. We concluderen dat de markt op het terrein van de weesgeneesmiddelen zijn werk niet doet. Met partijen is nagedacht over een ander businessmodel voor de ontwikkeling en op de markt brengen van weesgeneesmiddelen. Een businessmodel dat is genoemd en mogelijk oplossing kan bieden is een publiek-privaat-partnerschap (PPP), waarbij overheid en industrie gezamenlijk werken aan ontwikkeling van bepaalde weesgeneesmiddelen, waarbij inzicht bestaat in de werkelijke kosten en prijsafspraken kunnen worden gemaakt. We adviseren het ministerie van VWS om gezamenlijk met partijen te verkennen of er andere businessmodellen bestaan of te bedenken zijn waarbij de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen niet enkel aan de markt wordt overgelaten. Nefarma, HollandBIO en de KNMP hebben in hun reactie aangegeven hierover mee te willen denken.

3.4 Inkoop van zorg

Een ander aspect dat kan leiden tot beperkte toegang tot weesgeneesmiddelen is de inkoop van zorg door zorgverzekeraars. Partijen geven aan dat veel zorgverzekeraars deze zorg te beperkt inkopen, namelijk alleen bij de expertisecentra. Het feit dat zorgverzekeraars dergelijke zorg alleen inkopen bij expertisecentra is medisch-inhoudelijk goed te begrijpen. Er is juist in geval van zeldzame aandoeningen behoefte aan zorg op maat en een multidisciplinaire aanpak. Expertisecentra bundelen kennis en deskundigheid op het gebied van zeldzame aandoeningen, ontwikkelen protocollen en richtlijnen, coördineren onderzoek en zorgen voor een adequate verwijzing van patiënten binnen en buiten Nederland. De centra moeten daarnaast voldoen aan de normen die de Europese Unie aan dergelijke centra stelt om compatibel te zijn met het Europese netwerk voor zeldzame aandoeningen (European Reference Networks) . Het is vanwege deze ontwikkeling dan ook niet vreemd dat zorgverzekeraars weesgeneesmiddelen inkopen bij deze expertise centra.

Echter, sinds 1 januari 2015 heeft de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) het mogelijk gemaakt dat add-ons voor weesgeneesmiddelen ook door niet Universitair Medische Centra kunnen worden gedeclareerd. De NZa geeft aan dat deze wijziging zorgverzekeraars, zorgaanbieders en beroepsgroepen de mogelijkheid biedt om zelf de gewenste spreiding en concentratie van deze weesgeneesmiddelen te organiseren. Dit beleid steunen wij omdat wij het belangrijk vinden dat een patiënt indien mogelijk dichtbij huis behandeld kan worden en indien noodzakelijk in een expertisecentrum. Het moet echter voor zorgverzekeraars wel duidelijk zijn welke centra patiënten gaan behandelen met bepaalde weesgeneesmiddelen, zodat zorgverzekeraars hiermee bij de inkoop rekening kunnen houden. Om de inkoop voor zorgverzekeraars te vergemakkelijken, vragen wij tijdens het beoordelingsproces de beroepsgroep kenbaar te maken welk ziekenhuis of welke ziekenhuizen expertisecentra zijn en welke ziekenhuizen als ‘satelliet’-ziekenhuis fungeren. Een ‘satelliet’-ziekenhuis is een ziekenhuis dat een patiënt dichtbij huis kan behandelen met een weesgeneesmiddel, in nauwe samenwerking met een expertisecentrum. Dit kunnen Universitaire Medische Centra zijn maar ook (topklinische) algemene ziekenhuizen. Het is gewenst dat op het moment van afronding van een beoordeling van een weesgeneesmiddel (of zo snel als mogelijk daarna) bekend is welke ziekenhuizen als expertisecentrum gaan fungeren en welke ziekenhuizen een samenwerking hebben met het expertisecentrum voor het dichtbij huis behandelen van bepaalde patiënten. Dan kunnen zorgverzekeraars hier bij de inkoop rekening mee houden. De beroepsgroep bepaalt welke ziekenhuizen als ‘satelliet’-ziekenhuis, naast de expertisecentra, de behandeling met het

weesgeneesmiddel mogen gaan leveren.

Enkele patiëntenverenigingen hebben aangegeven de wijziging in uitbreiding van declaratiemogelijkheden van add-ons naar andere ziekenhuizen dan UMC's als een knelpunt te ervaren. De angst van patiënten is dat mogelijk bepaalde ziekenhuizen die geen kennis en ervaring hebben met zorg voor zeldzame aandoeningen deze zorg toch gaan verlenen. Een andere vrees is dat zorgverzekeraars deze zorg bij ziekenhuizen gaan inkopen die geen expertisecentrum zijn (of daaraan verbonden). De patiëntenorganisatie 'Leven met kanker' herkent zich niet in dit statement. Voor echt zeldzame tumoren zijn zij ook voorstander van een beperkt aantal expertisecentra, maar voor meer voorkomende oncologische weesindicaties is dit niet haalbaar en soms zelfs onwenselijk. De zorgverzekeraars hebben laten weten dat ook zij een voorstander zijn van centralisatie van zorg en dat zij voornemens zijn deze zorg in te kopen bij de expertisecentra of ziekenhuizen die expertise hebben op het terrein van de betreffende aandoening. Daarom is het voor alle partijen van belang dat zo snel mogelijk na afronding (het liefst daarvoor) van de beoordeling duidelijk is welke ziekenhuizen als 'satelliet'-ziekenhuizen gaan fungeren, zodat patiënten weten bij welke ziekenhuizen ze kwalitatief goede zorg kunnen verwachten en zorgverzekeraars weten bij welke ziekenhuizen ze kwalitatief goede zorg kunnen inkopen zo dicht mogelijk bij de patiënt thuis. We adviseren beroepsgroepen tijdig helder te hebben welke interventies voor patiënten met zeldzame aandoeningen er op (de korte) termijn aankomen en aan de slag te gaan met het uitwerken van de manier waarop deze zorg kwalitatief goed en efficiënt kan worden ingericht.

3.5 Conclusie toegankelijkheid en betaalbaarheid weesgeneesmiddelen

Het Zorginstituut concludeert dat de toegankelijkheid en betaalbaarheid van weesgeneesmiddelen onder druk staan door toename van het aantal weesgeneesmiddelen in combinatie met de exorbitant hoge prijzen van bepaalde weesgeneesmiddelen. Internationale samenwerking kan bijdragen aan verbetering van de toegankelijkheid en betaalbaarheid, bijvoorbeeld door weesgeneesmiddelen gezamenlijk in te kopen en verbetering van kwaliteit en betaalbaarheid door internationale bundeling van gegevens uit onderzoek en/of registers. Daarnaast adviseren we het ministerie van VWS om gezamenlijk met partijen te verkennen of er andere businessmodellen bestaan of te bedenken zijn waarbij de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen niet enkel aan de markt wordt overgelaten. Tot slot steunen we het door de minister van VWS reeds ingezette beleid om de prijsstelling van geneesmiddelen nationaal en internationaal ter discussie te stellen.

4 Beoordelingsproces en –kader weesgeneesmiddelen

4.1 Inleiding

In paragraaf 4.2 gaan we in op de vraag hoe we het beoordelingsproces van weesgeneesmiddelen het beste kunnen inrichten. Vervolgens bekijken we in paragraaf 4.3 of er principiële redenen zijn om af te wijken van de toepassing van de pakketprincipes noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid zoals die zijn bepaald in het rapport 'Pakketbeheer in de praktijk (deel 3)' [11].

4.2 Beoordelingsproces weesgeneesmiddelen

4.2.1 Welke weesgeneesmiddelen gaan we beoordelen?

Om te beginnen volgen wij, gezamenlijk met partijen, actief welke weesgeneesmiddelen de EMA op korte termijn toe zal laten tot de Europese markt. Net als in de afgelopen jaren gaan wij over tot het beoordelen van een weesgeneesmiddel indien:

- het een GVS-weesgeneesmiddel. Op dat moment krijgen wij het verzoek van de minister een advies uit te brengen over het wel of niet opnemen van het betreffende weesgeneesmiddel in het GVS.
- het een specialistisch[9] weesgeneesmiddel betreft met een hoog risico voor het basispakket. De werkwijze, zoals in het rapport 'Pakketbeheer specialistische geneesmiddelen' [12] reeds beschreven, handhaven we. Fabrikanten van intramurale (wees)geneesmiddelen worden gevraagd een notificatie in te dienen[13] waarin informatie is opgenomen over de therapeutische waarde en een kostenprognose. Op basis van deze informatie en de criteria van risicogericht pakketbeheer beoordelen wij of er sprake is van een risico voor het basispakket. Wij hanteren hiervoor de volgende criteria om te bepalen of een interventie een hoog risico kent voor het basispakket[14]:
  * Is er sprake van een claim therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling?
  * Vermoedt het Zorginstituut dat zorgverzekeraars geen effectieve regie kunnen voeren op het gebruik van het product?
  * Ontbreekt overtuigende bewijskracht voor het inzetten van het product?
  * Is er weinig zelfsturing in het veld in termen van protocollen, richtlijnen en registers met aandacht voor kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit?
  * Is de verwachte budgettaire consequentie aanzienlijk?
  * Gaat het om een therapeutisch gebied met veel dynamiek?
  * Is er sprake van een monopoliepositie van een aanbieder(s) waarover het Zorginstituut iets wil zeggen?

  Jaarlijks selecteren we de geneesmiddelen met het hoogste risico op basis van bovenstaande criteria. Het exacte aantal weesgeneesmiddelen, dat we beoordelen, kan per jaar verschillen.

---

[11] http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2013/1310-pakketbeheer-in-de-praktijk-deel-3/1310-pakketbeheer-in-de-praktijk-deel-3/Pakketbeheer+in+de+Praktijk+%28deel+3%29.pdf

[12] https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2013/1312-pakketbeheer-specialistische-geneesmiddelen/Pakketbeheer+specialistische+geneesmiddelen.pdf

[13] Sjabloon melding en kostenprognose specialistische geneesmiddelen

[14] Naarmate een interventie op meerdere criteria positief scoort, neemt het risico toe en dus ook de kans dat wij de betreffende interventie gaan beoordelen.

Wij wegen een extra criterium mee bij de bepaling of er een hoog risico bestaat voor het pakket, namelijk de kosten per behandeling per patiënt per jaar. Indien de kosten per behandeling per jaar meer dan 25.000 euro zijn, zou dit mogelijk toch een reden kunnen zijn om tot beoordeling over te gaan. Omdat het aantal patiënten in veel gevallen beperkt is, zal ondanks de hoge kosten per patiënt per jaar lang niet altijd de kostendrempel van 2,5 miljoen euro gehaald worden. Op macroniveau is dan het risico weliswaar klein, echter de kans op verdringing van kosteneffectieve zorg bestaat wel. Bij dergelijk dure middelen is er meer kans op een behandeling die niet kosteneffectief is. Indien we deze middelen toelaten zonder te beoordelen, betekent dit dat daarmee andere zorg die wellicht wel kosteneffectief is verdrongen wordt. Dit betekent niet dat we alle middelen die duurder zijn dan 25.000 euro gaan beoordelen. Als het middel op de overige aspecten niet hoog scoort, is de kans groot dat we niet overgaan tot beoordeling. Echter, dit criterium kan bijvoorbeeld een doorslaggevend rol gaan spelen bij de keuze welke specialistische[9] geneesmiddelen met een meerwaarde en boven de 2,5 miljoen euro we gaan beoordelen.

Deze werkwijze van risicogerichte prioritering van specialistische[9] (wees)geneesmiddelen betekent dat we niet per definitie alle weesgeneesmiddelen gaan beoordelen. Op basis van criteria voor risicogericht pakketbeheer en na overleg met partijen bepalen we welke specialistische (wees)geneesmiddelen we gaan beoordelen.

4.2.2 *Weesgeneesmiddelen met een laag risico voor de basisverzekering*

Indien we in geval van een specialistisch[9] weesgeneesmiddel van mening zijn dat er geen sprake is van een hoog risico, spreken we van weesgeneesmiddelen met een laag risico voor de basisverzekering. We beoordelen de middelen met een laag risico (voorlopig) niet. In de toelichting bij het Besluit zorgverzekering artikel 2.1, tweede lid (artikel over stand van de wetenschap en praktijk) is opgenomen dat het de zorgverzekeraar is die zorgverzekering uitvoert. Daarbij toetst hij ook of er sprake is van gebruikelijke zorg. In dat geval zullen zorgverzekeraars of andere relevante partijen uit het veld (wij denken aan het expertisecentrum, de beroepsgroep of de zorgverzekeraars) zelf moeten bepalen of er sprake is van zorg die voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en zo ja, voor welke patiënten (ontwikkeling start- en stopcriteria). Zoals in de toelichting is opgenomen kunnen zorgverzekeraars bij twijfel het Zorginstituut als pakketbeheerder raadplegen. Wij heroverwegen onze beslissing om niet te beoordelen op het moment dat partijen een onderbouwd verzoek indienen waarom een beoordeling door het Zorginstituut gewenst is.

4.2.3 *Op welke manier betrekken we partijen bij onze beoordeling?*

Op het moment dat we besloten hebben dat we overgaan tot beoordeling van het weesgeneesmiddel, organiseren wij een bijeenkomst met de relevante partijen. De relevante partijen die wij uitnodigen zijn: de patiëntenvereniging, medisch-specialisten, fabrikant, zorgverzekeraars, ziekenhuisapothekers, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ)/ Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) en het ministerie van VWS. Het heeft de voorkeur om zo vroeg als mogelijk deze startbijeenkomst te organiseren, bijvoorbeeld op het moment dat de EMA het betreffende weesgeneesmiddel bijna heeft goedgekeurd. Wij vinden het de verantwoordelijkheid van alle partijen (inclusief het Zorginstituut) om in de gaten te houden of een nieuw weesgeneesmiddel in een vergevorderd stadium is bij de EMA. Tijdens deze bijeenkomst bespreken we de voor het betreffende weesgeneesmiddel relevante aspecten. Mogelijke aspecten zijn: het formuleren van de PICO[15] (in geval

[15] Population, Intervention, Comparator en Outcome

van weesgeneesmiddelen zal de nadruk liggen op de patiëntenpopulatie en de uitkomstmaten), klinische relevantie van het effect, subgroepen, start- en stopcriteria, aanwezigheid expertisecentrum, indicatiecommissie en beschikbaarheid van (inter)nationale registers. Gedurende het beoordelingsproces kunnen de relevante partijen hun visie kenbaar maken over bovenstaande aspecten. Dit betrekken we bij de totstandkoming van onze beoordeling. Indien er voor de beoordeling relevante gegevens beschikbaar zijn uit gevalideerde PRO's of PROM's betrekt het Zorginstituut deze ook bij zijn beoordeling. Indien noodzakelijk organiseren wij meerdere overleggen met de relevante partijen (eventueel in wisselende samenstelling). Uiteraard blijft de formele schriftelijke consultatiemogelijkheid op het moment dat het conceptrapport gereed is, ook bestaan.

In geval van weesgeneesmiddelen die wij niet gaan beoordelen zijn de relevante partijen aan zet. Indien partijen hieraan behoefte hebben, kunnen ze ervoor kiezen om een startbijeenkomst te organiseren om zo zicht te krijgen op de verschillende aspecten relevant voor de vergoeding van het weesgeneesmiddel. Het ligt het meest voor de hand dat het expertisecentrum hierin het voortouw neemt.

4.3 Beoordelingskader weesgeneesmiddelen

4.3.1 Integrale beoordeling pakketprincipes

Het Zorginstituut adviseert de minister van VWS over de samenstelling van het basispakket, bijvoorbeeld over de opname van geneesmiddelen. Bij deze advisering hanteren we de vier pakketprincipes: noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid. In het rapport 'Pakketbeheer in de praktijk (deel 3)' [11] is opgenomen dat de beoordeling van de pakketprincipes integraal plaatsvindt. Dat betekent dat er niet op basis van één criterium een pakketadvies wordt gegeven. Een uitzondering geldt voor het criterium effectiviteit. Wettelijk is vastgesteld, dat wanneer een behandeling niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, deze behandeling geen deel uitmaakt van het basispakket.

Zoals in 'Pakketbeheer in de praktijk (deel 3)' is opgenomen worden pakketprincipes gescoord op basis van een vragenlijst of checklist. Daar komt een bepaald beeld uit naar voren hoe de interventie scoort per criterium. Het is van belang na te gaan of er nog belangrijke 'overige maatschappelijke argumenten' zijn naast de pakketprincipes die een rol kunnen spelen in de afweging, zoals de zeldzaamheid van de aandoening, precedentwerking of externe effecten op derden. Nadat alle relevante argumenten zijn geïnventariseerd, worden ze vervolgens gewogen.

4.3.2 Pakketprincipes

Samen met partijen heeft het Zorginstituut bekeken of er principiële redenen zijn om af te wijken van de standaardwerkwijze voor bepaling van de noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid zoals beschreven in het rapport 'Pakketbeheer in de praktijk (deel 3)'. Gebleken is dat er geen discussie bestaat over de toepasbaarheid van de principes noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid op weesgeneesmiddelen. De discussie speelt zich vooral af bij de beoordeling van de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen. In volgende twee paragrafen gaan we in op de specifieke karakteristieken van weesgeneesmiddelen in relatie tot de beoordeling van de effectiviteit en kosteneffectiviteit en beantwoorden we de vraag of we in onze huidige beoordelingssystematieken voldoende rekening houden met de karakteristieken van weesgeneesmiddelen.

4.3.2.1 Effectiviteit

In de geactualiseerde versie van ons rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' introduceren we enkele (nadere uitwerkingen van) onderdelen, waardoor dit beoordelingskader ook beter toepasbaar is op weesgeneesmiddelen. Zo hebben we een checklist ontwikkeld om te bepalen welke *quality of evidence* passend is (passend bewijs) en introduceren we de GRADE-methodiek. GRADE is een nieuwe methode om de kwaliteit van wetenschappelijk bewijs systematische te beoordelen en te graderen.

Met betrekking tot de bepaling van de effectiviteit van weesgeneesmiddelen willen we nader ingaan op twee veelvoorkomende uitingen van enkele partijen namelijk:
- De effectiviteit van een geneesmiddel dient altijd door een randomised controlled trial (RCT) te zijn onderzocht om voor vergoeding in aanmerking te komen;
- Een RCT is niet mogelijk bij weesgeneesmiddelen.

Beide uitingen zijn niet zo zwart-wit als hierboven geformuleerd. De checklist passend bewijs is mede ontwikkeld om te oordelen of een RCT haalbaar of wenselijk is. Er kunnen zich situaties voordoen waarbij wij op basis van argumenten genoegen nemen met een lager niveau van bewijs (zie bijlage drie). Eén van die argumenten waarom wij met een lager niveau van bewijs genoegen zouden kunnen nemen, is dat het een zeldzame aandoening betreft. De mate van zeldzaamheid zal bepalend zijn of wij van mening zijn dat het bewijs van het hoogste niveau niet haalbaar is. We accepteren niet standaard voor elke zeldzame aandoening een lager niveau van bewijs. Dit komt omdat de definitie van een weesgeneesmiddel (5 op de 10.000 inwoners in de EU) zo ruim is dat dit kan betekenen dat er in Nederland al 8.400 patiënten zijn. Met een dergelijk aantal patiënten is het alleen in Nederland al mogelijk om een RCT uit te voeren. Dat is ook terug te zien in het grote aantal weesgeneesmiddelen waarbij een RCT is uitgevoerd. Echter, er zijn ook aandoeningen die zo zeldzaam zijn dat er in elk land slechts enkele patiënten zijn. Een RCT is dan vaak niet haalbaar. We beoordelen daarom per weesgeneesmiddel of het beschikbare bewijs van voldoende kwaliteit is om te bepalen of sprake is van een interventie conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Omdat een RCT niet altijd haalbaar is, volgen we de methodologische ontwikkelingen op het terrein van alternatieve onderzoeksmethodieken voor bepaling van de effectiviteit van weesgeneesmiddelen. Zo participeren wij in een implementatieproject van ZonMw[16], waarbij getest wordt of een n=1 onderzoeksmethode (waarbij gerandomiseerd wordt binnen één persoon bij meerdere patiënten) gebruikt kan worden voor de bepaling van de effectiviteit van een geneesmiddel voor een zeldzame aandoening. De resultaten van dit project kunnen er toe bijdragen dat we deze methodologie accepteren voor bepaling van de effectiviteit van weesgeneesmiddelen. De resultaten van het project zullen ons voldoende vertrouwen moeten geven in de bepaling van de mate van de effectiviteit.

4.3.2.2 Kosteneffectiviteit

Bij het criterium kosteneffectiviteit beoordelen we of de verhouding tussen de extra kosten (minus eventuele opbrengsten) en de extra effecten in vergelijking met de standaardbehandeling acceptabel is. Jarenlang speelde de kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen geen rol bij de besluitvorming of een weesgeneesmiddel in aanmerking moest komen voor vergoeding uit de basisverzekering. Sinds de invoering van de beleidsregel weesgeneesmiddelen (2006) door de Nederlandse Zorgautoriteit brengen we de kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen in kaart.

---

[16] http://www.zonmw.nl/nl/projecten/project-detail/implementatie-van-n1-trialmethodologie-bij-de-beoordeling-van-zorgvergoeding/samenvatting/

Tot op heden heeft dit, ondanks de veelal ongunstige kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen, zelden tot een advies aan de minister geleid om een weesgeneesmiddel niet op te nemen in de basisverzekering.

In juli 2015 hebben we het rapport 'Kosteneffectiviteit in de praktijk' uitgebracht. In dit rapport leggen we uit waarom we vinden dat kosteneffectiviteit een belangrijk criterium in de afweging is bij pakketvraagstukken. In Nederland is afgesproken, dat er in 2015 slechts een zeer beperkte groei van de kosten in de gezondheidszorg mag plaatsvinden (1%). Als niet op nationaal niveau expliciet een keuze wordt gemaakt waar die groei uit bestaat, dan wordt die keuze impliciet (dus niet zichtbaar) in de uitvoering gemaakt. In geval van kosteneffectiviteit betekent dit dat bij een gelijkblijvend zorgbudget instroom van een behandeling met een ongunstige kosteneffectiviteit zal leiden tot meer negatieve gezondheidseffecten voor anderen dan positieve gezondheidseffecten voor de beoogde patiëntenpopulatie (verdringingseffect). Het is niet zichtbaar welke patiënten ten gevolge van een bepaalde keuze hun behandeling niet vergoed krijgen en of die consequenties acceptabel zijn. In het rapport 'Kosteneffectiviteit in de praktijk' is ook opgenomen welke referentiewaarden we hanteren bij de bepaling van de kosteneffectiviteit. Een referentiewaarde is niet bedoeld als afkapwaarde voor een vergoedingsbesluit, maar om een uitgangspositie te bepalen. Wij zijn ons er van bewust dat er argumenten kunnen zijn om niet altijd voor de grootste gezondheidswinst te kiezen. Daarom is kosteneffectiviteit nooit het enige criterium waarop wij onze adviezen baseren. Elk advies is een integrale afweging, waarin we de pakketprincipes (kosten)effectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid en andere relevante argumenten betrekken. Ook zijn we ons bewust van de methodologische kwetsbaarheden van kosteneffectiviteitanalyses. Daarom blijven we ons altijd verdiepen in de informatie achter de cijfers en betrekken we onzekerheden in onze afwegingen. Zo is bijvoorbeeld de EQ5D als maat voor kwaliteit van leven niet voor alle aandoeningen voldoende gevoelig om verandering in kwaliteit van leven te meten. Dit kan ook het geval zijn bij een zeldzame aandoening. Op het moment dat er geen ander gevalideerd instrument beschikbaar is om verandering in de kwaliteit van leven van de betreffende patiëntengroep op een goede manier te meten, houden we daarmee rekening bij interpretatie van de kosteneffectiviteitgegevens.

De vraag is of we van mening zijn dat kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen ook een rol dient te spelen bij de besluitvorming over de vergoeding van weesgeneesmiddelen of dat een aparte status voor weesgeneesmiddelen verdedigbaar is. Ruim 30 jaar na de invoering van het speciale beleid voor het op de markt brengen van weesgeneesmiddelen in de Verenigde Staten moeten we concluderen dat dit speciale beleid naast gewenste effecten (toename aantal weesgeneesmiddelen) ook geleid heeft tot ongewenste gevolgen. Zoals in hoofdstuk drie al aan bod is gekomen is de prijsstelling van bepaalde weesgeneesmiddelen exorbitant hoog en is er geen transparantie over wat de kosten van het ontwikkelen, produceren en op de markt brengen van weesgeneesmiddelen zijn. Het aantal patiënten is weliswaar niet heel groot, maar door de hoge prijzen lopen de kosten voor bepaalde weesgeneesmiddelen hoog op. Omdat het de kosteneffectiviteit van deze geneesmiddelen in veel gevallen (zeer) ongunstig is, betekent dit dat bij een gelijkblijvend zorgbudget opname in de basisverzekering op bevolkingsniveau tot een netto gezondheidsverlies leidt. Om die reden vinden wij het niet wenselijk dat weesgeneesmiddelen een aparte status hebben ten opzichte van interventies voor aandoeningen die vaker voorkomen. Wij zijn dan ook van mening dat kosteneffectiviteit ook een rol dient te spelen bij de besluitvorming of een weesgeneesmiddel vanuit de basisverzekering vergoed zou moeten worden. De systematiek waarop de kosteneffectiviteit wordt bepaald is ook toepasbaar voor weesgeneesmiddelen. Vanwege de kleine aantallen en het feit dat er meer

aannames gemaakt worden bij het bepalen van de kosteneffectiviteit, is er sprake zijn van meer onzekerheid over de mate van kosteneffectiviteit. Desondanks zijn wij van mening dat dit toch van toegevoegde waarde is, omdat deze inschatting zicht geeft over de mate van kosteneffectiviteit van de behandeling en hoe groot de kans is dat er sprake is van een kosteneffectieve behandeling. Vanwege de hoge kosten van een weesgeneesmiddel is er in veel gevallen sprake van een behandeling met een ongunstige kosteneffectiviteit. Het gevolg hiervan kan zijn dat we vanwege de ongunstige kosteneffectiviteit de minister adviseren een weesgeneesmiddel niet op te nemen in de basisverzekering, bijvoorbeeld wanneer de effectiviteit slechts beperkt bewezen is, de kosteneffectiviteit disproportioneel ongunstig is en/of de kwaliteit van leven niet noemenswaardig verbetert. Het kan zijn dat er voldoende (maatschappelijke) argumenten zijn om een ongunstige kosteneffectiviteit te accepteren onder voorbehoud van een eventuele financiële onderhandeling door het ministerie van VWS. Argumenten die hierbij een rol kunnen spelen zijn dat of het weesgeneesmiddel de enige behandelmogelijkheid voor de doelgroep is, de mate waarin de kwaliteit van leven verbetert en of er voldoende vertrouwen bestaat dat de kosteneffectiviteit te verbeteren is. In hoofdstuk vijf gaan we verder in op de mogelijkheden om de kosteneffectiviteit te verbeteren. Zoals in hoofdstuk drie al staat beschreven staan de toegankelijkheid en betaalbaarheid van weesgeneesmiddelen onder druk. Daarom is het van belang een verantwoorde toegang van weesgeneesmiddelen in de praktijk te borgen door de risico's voor de basisverzekering te beheersen en te monitoren. Op welke manier we dit gaan doen is eveneens opgenomen in hoofdstuk vijf.

4.3.3 Conclusie toepassing pakketprincipes bij weesgeneesmiddelen

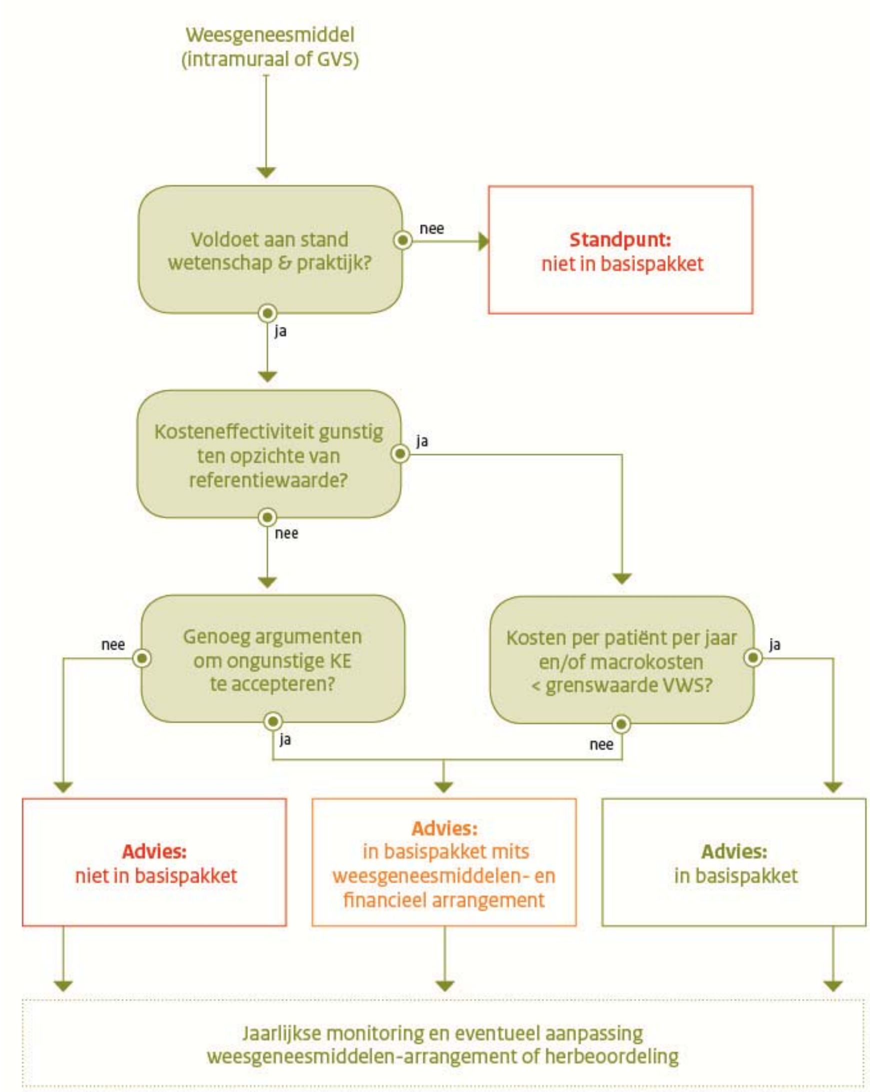
We zijn tot de conclusie gekomen dat er geen principiële redenen zijn om af te wijken van de toepassing van de pakketprincipes. De huidige beoordelingssystematiek voor de beoordeling van de stand van de wetenschap en de praktijk en de kosteneffectiviteit bieden voldoende aanknopingspunten om weesgeneesmiddelen op een consistente en goede manier te beoordelen.
Vanwege de vaak hoge en ondoorzichtige prijsstelling van weesgeneesmiddelen, het beperkte budget voor de gezondheidszorg en het potentiële verdringingseffect zijn zowel de ACP als het Zorginstituut van mening dat het niet wenselijk dat weesgeneesmiddelen een aparte status hebben ten opzichte van interventies voor aandoeningen die vaker voorkomen.

5 Instrumenten voor bevordering en monitoring van (kosten)effectiviteit van weesgeneesmiddelen in de praktijk: maatwerk

5.1 Inleiding

Zoals in het vorige hoofdstuk reeds beschreven adviseert het Zorginstituut de minister van VWS over de samenstelling van het basispakket, bijvoorbeeld over de opname van weesgeneesmiddelen. Bij deze advisering hanteren we de vier pakketprincipes: noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid. De beoordeling van de pakketprincipes vindt integraal plaats. Dat betekent dat er niet op basis van één criterium een pakketadvies wordt gegeven. Een uitzondering geldt voor het criterium effectiviteit. Wettelijk is vastgesteld, dat wanneer een behandeling niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, deze behandeling geen deel uitmaakt van het basispakket. In figuur 1 is vereenvoudigd weergegeven wat de uitkomsten van een beoordeling van een weesgeneesmiddel kunnen zijn. Hieronder lichten wij de verschillende mogelijkheden toe.

Op moment van beoordelen is het niet altijd duidelijk hoe groot het effect is, of de grootte van het effect klinisch relevant is en welke groep patiënten er het meeste baat bij heeft. Beoordeling van de effectiviteit kan leiden tot de conclusie dat het weesgeneesmiddel niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Als dat het geval is, mag het weesgeneesmiddel niet vanuit de basisverzekering vergoed worden. Als een weesgeneesmiddel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (pakketprincipe effectiviteit), beoordelen we ook de overige pakketprincipes. Als aan alle pakketprincipes is voldaan, adviseren we de minister om het middel te vergoeden. Echter, naast onzekerheid over de mate van effectiviteit, is er in veel gevallen sprake van een ongunstige kosteneffectiviteit. Weging van alle pakketprincipes kan om die reden leiden tot een negatief advies voor toelating tot het basispakket. De veelal ongunstige kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen leidt niet per definitie tot een negatief advies. Er kunnen argumenten zijn om een ongunstige kosteneffectiviteit te accepteren. Als we op basis van weging van de pakketprincipes tot de conclusie komen dat het wenselijk is een weesgeneesmiddel wel toe te laten tot de basisverzekering, is het van belang dit op een verantwoorde wijze te doen. Hiervoor hebben we instrumenten, die in samenspraak met partijen tot stand zijn gekomen, beschikbaar op basis waarvan wij en partijen vinden dat toepassing van effectieve weesgeneesmiddelen verantwoord kan plaatsvinden ten laste van de basisverzekering. Deze instrumenten hebben tot doel de risico’s voor de basisverzekering te beperken door de kwaliteit van de zorg transparant te maken, de effectiviteit te optimaliseren, de kosten te verlagen en daardoor de kosteneffectiviteit te verbeteren. In dit hoofdstuk gaan wij dieper in op deze instrumenten.



Figuur 1: Schematische weergave van mogelijke uitkomsten van beoordelingen van weesgeneesmiddelen. Aan dit schema kunnen geen rechten ontleend worden.

5.2 'Weesgeneesmiddelen-arrangement': instrumenten

Op het moment dat er extra aandacht nodig is om een effectief weesgeneesmiddel op een verantwoorde manier toe te laten tot de basisverzekering, sluiten we een weesgeneesmiddelen-arrangement met de beroepsgroep. In dit arrangement leggen we vast op welke manier de instrumenten indicatiecommissie, start en stopcriteria en register dienen te worden toegepast en op welke manier hierover verantwoording dient te worden afgelegd. Deze afspraken stellen we in overleg met partijen, onder onze regie, op.

Voor de geneesmiddelen die gebruikt worden bij de ziekten van Fabry (Replagal® en Fabrazyme®) en Pompe (Myozyme®) hebben we in 2012 de minister geadviseerd dat er buiten het basispakket om een aparte financiële regeling moet komen. Dit moest bevorderen dat er een doelmatige behandeling plaatsvindt door een juiste selectie en registratie van individuele patiënten, die in aanmerking komen voor het starten of afbouwen van de medicatie. De minister heeft ervoor gekozen om geen apart fonds op te richten voor weesgeneesmiddelen, maar vergoeding van deze middelen voort te zetten vanuit de basisverzekering. Het maken van een weesgeneesmiddelen-arrangement, waarin is opgenomen op welke wijze de

weesgeneesmiddelen worden ingezet en worden geëvalueerd, is een alternatieve optie. Deze werkwijze kan alleen tot een succes leiden mits partijen hun verantwoordelijkheid nemen en op een goede en verantwoorde manier invulling en uitvoering geven aan deze instrumenten in de praktijk.

In de volgende paragrafen gaan we verder in op de instrumenten die deel uitmaken van een weesgeneesmiddelen-arrangement namelijk: indicatiecommissies, start- en stopcriteria en registers. Op advies van de Adviescommissie Pakket hebben we een extra paragraaf toegevoegd waarin per fase (van totstandkoming tot en met de uitvoering en evaluatie) van het weesgeneesmiddelen-arrangement is aangegeven wie primair verantwoordelijk is.

5.2.1 Indicatiecommissies

Wij vinden een indicatiecommissie noodzakelijk bij een weesgeneesmiddel met een hoog risico waarbij niet van tevoren vaststaat bij welke patiënten het gewenste effect optreedt. De motivering voor een dergelijke commissie is dat wij het, gezien de onzekerheid over de effectiviteit in het individuele geval en de hoge kosten van de behandeling, het van belang vinden om bij de beslissing om te starten met de behandeling of het voortzetten ervan nadrukkelijk stil te staan. Er kunnen in deze commissie gedeelde besluiten genomen worden, waardoor een medisch-specialist dit niet in de spreekkamer hoeft te doen.

Taak indicatiecommissies

Wij zien een indicatiecommissie primair als een commissie die de behandelend arts, patiënt en zijn/haar zorgverzekeraar adviseert of de betreffende patiënt (nog) aan de start- en stopcriteria voldoet om de behandeling met het weesgeneesmiddel te starten of door te zetten. We benadrukken dat de indicatiecommissie een adviserende rol kent. In de Nederlandse wet- en regelgeving is het zo georganiseerd dat de zorgverzekeraars toetsen of een behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en of een individuele verzekerde redelijkerwijs op deze zorg is aangewezen. Een uitspraak van een indicatiecommissie kan met de huidige wet- en regelgeving daarom niet bindend zijn, maar zal wel zwaar wegen voor een zorgverzekeraar. Zorgverzekeraars kunnen eventueel afwijken van het oordeel van een indicatiecommissie. Wij zijn van mening dat het geen meerwaarde heeft om specifiek voor de weesgeneesmiddelen deze taak van de zorgverzekeraars in de wet- en regelgeving aan te passen.

Samenstelling indicatiecommissies

Bij de samenstelling van een indicatiecommissie is het van belang dat er een goede verhouding bestaat tussen expertise en onafhankelijkheid. Een indicatiecommissie dient minimaal te bestaan uit een onafhankelijk voorzitter, enkele inhoudelijk experts en enkele onafhankelijk deskundigen. Voor de onafhankelijk deskundigen valt te denken aan onafhankelijk (kinder)artsen, ziekenhuisapothekers, methodologen, radiologen en klinisch-farmacologen. Er zijn geen afgevaardigden namens de patiënten of zorgverzekeraars vertegenwoordigd in een indicatiecommissie. Het ledenaantal dient oneven te zijn. Het advies van de indicatiecommissie dient door een meerderheid van het aantal leden gedragen te worden. Het is gewenst dat één indicatiecommissie meerdere weesgeneesmiddelen behandelt voor zeldzame aandoeningen waarbij voldoende overeenkomsten zijn, om zo het aantal indicatiecommissies te beperken. In geval van een zeer zeldzame aandoening zou zelfs overwogen kunnen worden een internationale indicatiecommissie samen te stellen. Wij vragen het expertisecentrum, in overleg met de patiëntenvereniging en de beroepsgroep, een voorstel te doen voor de samenstelling van de indicatiecommissie.

Idealiter heeft eenzelfde onafhankelijk voorzitter voor alle commissies de voorkeur, om zo een breed overzicht te hebben over het functioneren van alle commissies en de consistentie van hun adviezen. Echter, dit zal lastig uitvoerbaar zijn. Wij proberen de consistentie in advisering zo goed als mogelijk te ondervangen door de volgende uitgangspunten te hanteren:

- Er moet een onafhankelijk voorzitter zijn, die het liefst van meerdere commissies voorzitter is.
- De start- en stopcriteria zijn zo objectief mogelijk geformuleerd en zijn medisch-inhoudelijk van aard. Bij de totstandkoming van deze start- en stopcriteria zijn reeds kosteneffectiviteitsafwegingen betrokken, bijvoorbeeld om subgroepen van patiënten te selecteren. Door de voorgestelde werkwijze voorkomen we dat indicatiecommissies in het individuele geval kosteneffectiviteitsafwegingen betrekken bij hun advies en de verschillende indicatiecommissies andere afwegingen maken.
- Indicatiecommissies leggen verslag van hun werkzaamheden. Ze geven aan wanneer en om welke reden is afgeweken van de vastgestelde start- en stopcriteria.
- Het Zorginstituut kan agendalid worden van een indicatiecommissie om zo een vinger aan de pols houden met betrekking tot het functioneren van de commissie, de consistentie in advisering en de toepassing van de start- en stopcriteria.

Organisatie en werkwijze indicatiecommissie
De indicatiecommissie is gelieerd aan het expertisecentrum en ook de organisatie van indicatiecommissie is in handen van het expertisecentrum (decentraal). Het Zorginstituut monitort vanuit het perspectief van kwaliteit en pakket het functioneren van deze commissies, zowel inhoudelijk als procedureel. Het is niet efficiënt dat elke patiënt in de indicatiecommissie besproken wordt. Hierover maken we voorafgaand afspraken in overleg met partijen. We vinden het van belang dat een indicatiecommissie op een pragmatische wijze invulling geeft aan zijn taken. Wij vinden het bijvoorbeeld niet noodzakelijk dat een indicatiecommissie altijd fysiek bijeenkomt, elektronische vergaderingen zijn ook mogelijk. Door veel elektronisch af te handelen wordt voorkomen dat patiënten onnodig lang moeten wachten op de start van hun behandeling of lang moeten wachten op duidelijkheid over het wel of niet vervolgen van hun behandeling. We geven het expertisecentrum de vrijheid om te bepalen hoe vaak ze elektronisch willen vergaderen en hoe vaak ze fysiek bijeen willen komen. Afhankelijk van het aantal patiënten kan dit per commissie verschillen. Het Zorginstituut legt de samenstelling en werkwijze niet op, dit is de verantwoordelijkheid van het expertisecentrum. Wij dienen er wel voldoende vertrouwen in te hebben dat het weesgeneesmiddel op een verantwoorde manier wordt toegepast en geëvalueerd.

5.2.2 Start- en stopcriteria

In ons beoordelingsrapport leggen we, na overleg met partijen, vast welke start- en stopcriteria een indicatiecommissie of behandeld arts en zorgverzekeraar dienen te hanteren. Deze start- en stopcriteria zijn medisch-inhoudelijk van aard. Bij de totstandkoming van deze start- en stopcriteria zijn reeds kosteneffectiviteits-afwegingen en eventueel andere maatschappelijke overwegingen betrokken. Het is de verantwoordelijkheid van de beroepsgroep (in samenwerking met het expertisecentrum, de indicatiecommissie en de patiëntenvereniging) om minimaal jaarlijks te evalueren of start- en stopcriteria dienen te worden aangepast op basis van wetenschappelijke literatuur en gegevens uit het register. Onderdeel van start-stopcriteria kan ook aanpassing van de dosering van het weesgeneesmiddel zijn. Ingrijpende wijzigingen van start- en stopcriteria of wijzigingen hiervan op basis van maatschappelijke overwegingen legt het Zorginstituut voor advies voor aan de

Wetenschappelijke Adviesraad en/of de Adviescommissie Pakket.

De ontwikkelde start- en stopcriteria kunnen onderdeel zijn of worden van een behandelprotocol of richtlijn. De beroepsgroep is primair verantwoordelijk voor het opstellen hiervan. De ervaringen van de indicatiecommissie, het expertisecentrum, de patiënten en zorgverzekeraars dienen hierbij betrokken te worden.

5.2.3 Registers

Een register kan vele doelstellingen hebben. In bijlage 3e is een groot aantal doelstellingen beschreven. Wij vinden het van belang dat expertisecentra data gaan verzamelen voor de volgende doelen:

- verkrijgen van gegevens over de (kosten)effectiviteit van de behandeling in de praktijk, bijvoorbeeld voor het formuleren van start- en stopcriteria en het optimaliseren van de dosering;
- monitoren van het gebruik van het weesgeneesmiddel in de praktijk.

Per weesgeneesmiddel bepalen we in overleg met partijen of en in welke vorm een register van waarde is. Wij vinden het in ieder geval van belang dat een register ziektespecifiek[17], onafhankelijk, bij voorkeur Europees opgezet en zo eenvoudig als mogelijk is en dat zowel het Zorginstituut als de medisch-specialisten toegang hebben tot de onbewerkte data (geanonimiseerd). Zeker in geval van (ultra)weesgeneesmiddelen met hoge kosten in combinatie met een grote onzekerheid over effectiviteit is het nodig om op Europees niveau data te verzamelen. Gezamenlijk met partijen bepalen we welke parameters relevant zijn, zowel voor de effectiviteit als de kosteneffectiviteit, voor het monitoren van het gebruik in de praktijk. Medisch-specialisten zijn verantwoordelijk voor het invoeren van deze gegevens in het register en patiënten zijn verantwoordelijk voor het meewerken aan het verkrijgen van de benodigde gegevens (deelname aan metingen en het invullen van vragenlijsten). Partijen hebben aangegeven dat structurele financiering van registers een probleem is. Dit probleem brengen we onder de aandacht van het ministerie van VWS.

5.2.4 Monitoren van gebruik van weesgeneesmiddelen in de praktijk

Met de beroepsgroep maken we afspraken over de verantwoording van de besteding van de middelen aan een bepaald weesgeneesmiddel. Per weesgeneesmiddel (met een hoog risico) maken we afspraken over welke gegevens (dit zijn zowel inhoudelijke als procedurele aspecten) we teruggekoppeld willen hebben en hoe vaak. De mate van kosteneffectiviteit van de behandeling kan hier onderdeel van zijn. Op basis van deze verantwoording beoordelen we of aanpassing van de gemaakte afspraken nodig is. Deze verantwoording kan ook aanleiding zijn om tot herbeoordeling van het betreffende weesgeneesmiddel over te gaan. Indien dat het geval is, betrekken we wederom tijdig de relevante partijen hierbij.

Ook brengen we jaarlijks een monitor weesgeneesmiddelen uit. Deze monitor heeft tot doel inzicht te geven in de stand van zaken met betrekking tot de vergoeding van weesgeneesmiddelen in Nederland en geeft ons daarnaast de mogelijkheid te evalueren of het pakketbeheer weesgeneesmiddelen het gewenste effect heeft of dat dit aanpassing behoeft. Te denken valt aan inzicht in het aantal weesgeneesmiddelen dat in Nederland vergoed wordt, het aantal patiënten dat behandeld is, de macrokosten van weesgeneesmiddelen, het aantal indicatiecommissies en het aantal maal dat monitoring van weesgeneesmiddelen geleid heeft tot een subgroep van patiënten waarbij de behandeling leidt tot een

---

[17] Met ziektespecifiek bedoelen we dat niet alleen patiënten die met een bepaald geneesmiddel worden behandeld in het register worden opgenomen, maar alle patiënten. Dus ook de patiënten die niet behandeld worden of behandeld worden met een ander geneesmiddel.

(klinisch relevante) verbetering en een subgroep waarbij dit niet het geval is.

5.2.5 Verdeling verantwoordelijkheden weesgeneesmiddelen-arrangement

Er zijn verschillende fases te onderscheiden bij de totstandkoming en uitvoering van het weesgeneesmiddelen-arrangement. Wie in welke fase verantwoordelijk is, verschilt per fase. Hieronder hebben we per fase weergegeven wie primair de verantwoordelijke partij is en welke partijen secundair betrokken zijn bij de betreffende fase:

- *Wie stelt het arrangement vast?*
  Het Zorginstituut legt aan het einde van de beoordeling vast welke start- en stopcriteria gehanteerd dienen te gaan worden. Daarnaast legt het Zorginstituut vast over welke informatie jaarlijkse verslag dient te worden gelegd door de beroepsgroep. Bij beide aspecten betrekt het Zorginstituut primair de beroepsgroep, maar ook de patiëntenvereniging, zorgverzekeraars en de fabrikant. Het expertisecentrum is primair verantwoordelijk voor de samenstelling en werkwijze van de indicatiecommissie. Het expertisecentrum doet dit in overleg met de beroepsgroep en de patiëntenvereniging. Structurele financiering van registers is een probleem. Het Zorginstituut vindt het de verantwoordelijk van de fabrikant om minimaal een deel van de kosten van een register te financieren op het moment dat de effectiviteit onvoldoende is onderbouwd en/of kosteneffectiviteit ongunstig is.
- *Wie voert het arrangement uit?*
  De indicatiecommissie is verantwoordelijk voor de toepassing van de start- en stopcriteria bij de individuele patiënt. In uitzonderlijke gevallen kan een indicatiecommissie afwijken van de vastgestelde start- en stopcriteria. De indicatiecommissie is in dat geval ook verantwoordelijk voor het registreren van de onderbouwing hiervan.
- *Wie legt verantwoording af over de toepassing van het weesgeneesmiddel in de praktijk?*
  De beroepsgroep is primair verantwoordelijk voor het evalueren van het gebruik van het weesgeneesmiddel in de praktijk en de jaarlijkse verslaglegging van hun bevindingen aan het Zorginstituut. Het is van belang dat de patiëntenvereniging en de zorgverzekeraars hierbij betrokken worden. Uit het conceptstandpunt van de Federatie van Medisch Specialisten blijkt dat zij dit eveneens een gemeenschappelijke verantwoordelijkheid van partijen vinden. Zij zijn voornemens om een 'weesziekte-commissie' samen te stellen uit experts op het gebied van de betreffende ziekte, vertegenwoordigers van de patiëntenorganisatie, verzekeraars en de overheid. De Federatie vindt dat deze commissie verantwoordelijk is voor vaststelling en periodieke herziening van start- en stopcriteria en systemen voor registratie van behandeleffecten en de periodieke evaluatie van rapportages over behandeleffecten en ervaringen. Daarnaast vindt de Federatie het de verantwoordelijkheid van deze commissie om weesziektecentra te erkennen en te toetsen. Het Zorginstituut kan zich grotendeels vinden in deze verantwoordelijkheden, echter we zijn van mening dat er een onafhankelijke instantie dient te zijn die de toepassing van weesgeneesmiddelen in de praktijk monitort.

- *Wie ziet toe op de uitvoering van het arrangement?*
  Het is in eerste instantie de taak van zorgverzekeraars om in het individuele geval te toetsen of een verzekerde geïndiceerd is voor de betreffende behandeling (redelijkerwijs aangewezen op). De zorgverzekeraar dient te toetsen of de indicatiecommissie gehandeld heeft conform de gemaakte afspraken over start- en stopcriteria.
  Het Zorginstituut is verantwoordelijk voor het monitoren van de uitvoering van het arrangement (macroniveau). Op basis van de verslaglegging van de

beroepsgroep bekijkt het Zorginstituut of aanpassing van het weesgeneesmiddelen-arrangement noodzakelijk is. Ook beoordeelt het Zorginstituut de eventuele voorstellen van de beroepsgroep voor aanpassing van de start- en stopcriteria. Ingrijpende wijzigingen of wijzigingen op basis van maatschappelijke overwegingen legt het Zorginstituut voor advies voor aan de Wetenschappelijke Adviesraad en/of de Adviescommissie Pakket.

5.2.6 Toepassing van het weesgeneesmiddelen-arrangement

In eerste instantie passen wij deze werkwijze toe op geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen, die niet oncologisch van aard zijn. Mocht blijken dat een ander onderwerp (bijv. een oncologisch geneesmiddel) zich ook hiervoor leent, zetten we deze werkwijze breder in. De reden dat wij op dit moment gekozen hebben voor zeldzame aandoeningen, die niet oncologisch van aard zijn, is het feit dat de oncologie een andere dynamiek kent. Zo is er bijvoorbeeld voor zeldzame aandoeningen vrijwel altijd geen alternatieve behandeling beschikbaar, terwijl er binnen de oncologie volop interventies beschikbaar zijn die elkaar snel opvolgen.

In 2014 is er een pilot gestart met een vergelijkbare werkwijze als hierboven beschreven voor het weesgeneesmiddel pirfenidon (Esbriet®) voor de behandeling van patiënten met IPF. Dit jaar zijn we gestart met de beoordeling van eculizumab (Soliris®) bij paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie en atypisch hemolytisch uremisch syndroom en de beoordeling van elosulfase alfa (Vimizim ®) bij mucopolysacharidose type IVA (Morquio A-syndroom, MPS IVA). Afhankelijk van de uitkomsten bekijken we of het sluiten van een weesgeneesmiddelen-arrangement gewenst is.

6 Conclusie

Dit rapport beschrijft op welke wijze we pakketbeheer weesgeneesmiddelen vormgeven. Partijen zijn nauw betrokken bij de ontwikkeling van dit beleid.
We zijn tot de volgende conclusies gekomen:

- De toegankelijkheid en betaalbaarheid van weesgeneesmiddelen staan onder druk door toename van het aantal weesgeneesmiddelen in combinatie met de (exorbitant) hoge prijzen van bepaalde weesgeneesmiddelen.
- Net als bij de overige specialistische geneesmiddelen blijven we, in overleg met partijen, bepalen op basis van de criteria voor risicogericht pakketbeheer, welke specialistische weesgeneesmiddelen we gaan beoordelen.
- Er zijn geen principiële redenen om af te wijken van de toepassing van de pakketprincipes. De huidige beoordelingssystematiek voor de verschillende pakketprincipes bieden goede aanknopingspunten om weesgeneesmiddelen op een consistente en goede manier te beoordelen.
- Vanwege de vaak hoge en ondoorzichtige prijsstelling van weesgeneesmiddelen, het beperkte budget voor de gezondheidszorg en het potentiële verdringingseffect zijn zowel de ACP als het Zorginstituut van mening dat het accepteren van een ongunstige kosteneffectiviteit niet langer zonder meer verdedigbaar is
- Weging van de pakketprincipes kan leiden tot een negatief advies aan de minister. De veelal ongunstige kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen leidt echter niet per definitie tot een negatief advies voor toelating tot het basispakket. Echter, er dienen wel voldoende argumenten te zijn om een ongunstige kosteneffectiviteit te accepteren. Argumenten die een rol kunnen spelen bij deze afweging zijn of het geneesmiddel het enige geneesmiddel voor de doelgroep is, de mate waarin de kwaliteit van leven verbetert en of er voldoende vertrouwen bestaat dat de kosteneffectiviteit te verbeteren is.
- Op het moment dat we op basis van weging van de pakketprincipes tot de conclusie komen dat het wenselijk is een weesgeneesmiddel toe te laten tot de basisverzekering, is het van belang dit op een verantwoorde wijze te doen. Om de risico's van opname van effectieve weesgeneesmiddelen in de basisverzekering te beheersen en te monitoren maken we afspraken over de toepassing van onderstaande instrumenten. Deze afspraken leggen we vast in een weesgeneesmiddelen-arrangement met de beroepsgroep. Deze instrumenten hebben tot doel de risico's voor de basisverzekering te beperken door de kwaliteit van de zorg transparant te maken, de effectiviteit te optimaliseren, de kosten te verlagen en daardoor de kosteneffectiviteit te verbeteren. De volgende instrumenten maken deel uit van het arrangement:
    - instellen van een indicatiecommissie, belast met het adviseren over het starten dan wel stoppen van een behandeling met een weesgeneesmiddel bij een individuele patiënt;
    - (door)ontwikkeling van start- stopcriteria;
    - opzetten van of aansluiten bij een onafhankelijk (internationaal) register om zo het gebruik van het weesgeneesmiddel in de praktijk te monitoren.

Het is de verantwoordelijkheid van alle partijen om op een goede en verantwoorde manier invulling en uitvoering te geven aan deze instrumenten in de praktijk. Met deze verantwoorde toelating van effectieve weesgeneesmiddelen tot het pakket geeft het Zorginstituut een nadere uitwerking van pakketbeheer specifiek voor de weesgeneesmiddelen.

Naast het monitoren van de verschillende individuele weesgeneesmiddelen, brengen we ook jaarlijks een monitor weesgeneesmiddelen uit met daarin een totaaloverzicht van de in de basisverzekering opgenomen weesgeneesmiddelen. Deze monitor heeft tot doel inzicht te geven in de stand van zaken met betrekking tot de vergoeding van weesgeneesmiddelen in Nederland en geeft ons daarnaast de mogelijkheid te evalueren of het pakketbeheer weesgeneesmiddelen het gewenste effect heeft of dat dit aanpassing behoeft.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

Bijlage 1: Vragenlijst Weesgeneesmiddelen

Huidige praktijk:
- Hoe loopt het nu in de praktijk?
- Wat gaat er goed?
- Wat gaat er niet goed?

Proces:
Onafhankelijke indicatiecommissie
- Heeft het oprichten van een onafhankelijk commissie voor (specifieke) weesziekten meerwaarde? Zo ja, in welke gevallen? Zo nee, waarom niet?
- Wie zou verantwoordelijk moeten zijn voor het oprichten van een dergelijke commissie?
- Welke taak zou deze commissie moeten krijgen?
- Wie zou er in de commissie moeten zitten? Bijvoorbeeld ook iemand namens de patiëntenvereniging of zorgverzekeraars?

Betrekken patiëntenervaringen/patiëntenperspectief
- Welke rol willen patiënten(verenigingen) spelen tijdens een beoordelingsproces van een weesgeneesmiddel?
- Waar in het proces (bij welke onderwerpen) willen patiënten bij de beoordeling betrokken worden, op welke wijze en welke bijdrage kunnen zij leveren?

Uitkomstenonderzoek / register
- Wanneer is kosteneffectiviteitonderzoek van belang/zinvol?
- Wanneer is het opzetten van een register van belang/zinvol? (bijv. langzaam progressieve ziektes).
- Wie zou verantwoordelijk moeten zijn voor het uitvoeren/opzetten van het kosteneffectiviteitsonderzoek/register?
- Welke partijen zouden een rol moeten spelen bij de totstandkoming van de opzet van een kosteneffectiviteitsonderzoek/register?
- Hoe kunnen partijen gezamenlijk verantwoordelijk zijn voor het slagen van een VT/VF fase (uitkomstenonderzoek/register)?
- Zou een consensusafspraak zinvol zijn? Wat zou hierin moeten staan? Welke partijen zouden deel moeten uitmaken van een dergelijke afspraak?

Onderhandelen
- Op welk moment dienen prijsarrangementen plaats te vinden?Alleen op t=4 of ook al op t=0?
- Welke informatie is nodig om te kunnen onderhandelen?

Inhoudelijk
Uitkomstmaten
- Op welke manier dient bepaald te worden welke uitkomstmaten relevant zijn voor de beoordeling van een weesgeneesmiddel?
- Op welke manier dient bepaald te worden wanneer sprake is van een relevant effect?
- Wanneer in het proces dient bovenstaande (beide bullits) te gebeuren?
- Welke partijen zouden hierbij een rol moeten spelen?

Start- en stopcriteria
- Welke informatie is nodig voor het definiëren van start- en stopcriteria?

- Wie stelt start- en stopcriteria vast?
- Welke informatie is nodig om te bepalen of een dosering naar boven of beneden kan worden aangepast?
- Onderzoek? Of behandelend artsen? Indien aanwezig, een expertisecentrum? Internationaal of nationaal?

Weesgeneesmiddel: wel of niet beoordelen/effectiviteit
- Dienen alle weesgeneesmiddelen door het Zorginstituut beoordeeld te worden?
- Wanneer dient een weesgeneesmiddel wel of niet beoordeeld te worden?
- Dienen specialistische weesgeneesmiddelen op dezelfde manier beoordeeld te worden als andere zorgvormen (principes van EBM)? Indien nee, in welke gevallen en hoe anders, welke bewijskracht?
- Dient er bij de beoordeling onderscheid gemaakt wordt tussen weesgeneesmiddelen en ultra-weesgeneesmiddelen?

Kosteneffectiviteit
- Welke rol zou kosteneffectiviteit kunnen/moeten spelen in de besluitvorming?
- Is een ongunstige kosteneffectiviteit acceptabel bij weesgeneesmiddelen? Wanneer is naar uw mening een ongunstige kosteneffectiviteit bij een weesgeneesmiddel niet langer acceptabel?
- In hoeverre is een volledige farmaco-economische toetsing nodig? Moet de kosteneffectiviteit getoetst worden in een model als het middel toch niet kosteneffectief is en ook niet zal worden?
- Vindt u het verdedigbaar om zorg op grond van alleen kosten(effectiviteits)overwegingen uit te sluiten?
- Het Business Model van de industrie maakt dat weesgeneesmiddelen duur zijn. Welke andere modellen zijn er denkbaar om de ontwikkeling en productie van dergelijke middelen te financieren?
- Zien jullie mogelijkheden tot nieuwe samenwerkingsvormen tussen industrie en gezondheidszorg systemen, met een andere risico/verantwoordelijkheidsverdeling en andere rollen (partner)?

GVS of medisch-specialistische zorg:
- Dienen weesgeneesmiddelen deel uit te maken van het GVS of van de te verzekeren prestatie 'geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden (medisch-specialistische zorg'.
- Welke voordelen heeft opname in GVS dan wel medisch-specialistische zorg?
- Welke nadelen heeft opname in GVS dan wel medisch-specialistische zorg?

Bijlage 2: Relevante ontwikkelingen

1. Inleiding
In deze paragraaf willen we enkele ontwikkelingen die een relatie hebben met weesgeneesmiddelen kort toelichten. De Moca en de Early Dialogue (SEED) zullen in bijlage drie nog aan bod komen. Bij veel van deze ontwikkelingen speelt het Zorginstituut een rol.

2. EUnetHTA
Het European network for health technology assessment (EUnetHTA) is een netwerk, dat is opgezet om een effectief en duurzaam netwerk voor gezondheidstechnologie (HTA) in heel Europa te organiseren. EUnetHTA ontwikkelt en implementeert praktische hulpmiddelen om betrouwbare, tijdige, transparante en overdraagbare informatie te bevorderen om zo de werkzaamheden van HTA-organisaties in de verschillende lidstaten te ondersteunen.

Dit netwerk sluit aan bij nationale en regionale HTA-overheidsinstanties, onderzoekinstellingen en ministeries van volksgezondheid. EUnetHTA bestaat uit meer dan 60 organisaties uit 28 EU-lidstaten plus Noorwegen en Zwitserland. Er is een Stakeholder Forum opgericht om te zorgen dat op een transparante manier belanghebbenden zoals patiënt- en consumentenorganisaties, zorgaanbieders, betalers (wettelijke ziekteverzekering) en de industrie bij deze activiteiten kunnen worden betrokken.

Eén van de werkpakketten waaraan gewerkt wordt door EUnetHTA en welke relevant is voor de weesgeneesmiddelen, is een gezamenlijke beoordeling (Europees) van (wees)geneesmiddelen. Deze gezamenlijke rapporten hebben tot doel de nationale beoordelingen meer consistent, efficiënt en sneller beschikbaar te maken. Het Zorginstituut coördineert dit werkpakket.

3. Adaptive pathways
Adaptive pathways (voorheen adaptive licensing) is een project van de European Medicines Agency's (EMA) met als doel de toelating van nieuwe geneesmiddelen voor patiënten te versnellen.

Het concept van adaptive pathways voorziet:
- ofwel in een eerste goedkeuring in een goed omschreven subgroep van patiënten waarbij sprake is van een *high medical need* en waarbij later de toegang van het geneesmiddel wordt verbreed naar een grotere populatie;
- ofwel in een vroege gereguleerde toelating (bijvoorbeeld een voorwaardelijke toelating) waarbij de onzekerheid wordt verminderd door het verzamelen van gegevens in de praktijk na goedkeuring.

Adaptive pathways zijn vooral relevant voor (wees)geneesmiddelen die de potentie hebben ernstige aandoeningen te behandelen waarvoor geen behandeling beschikbaar is. Hierdoor wordt de tijd tot toelating tot de markt en vergoeding door overheden voor deze patiëntengroepen mogelijk versneld. Hierbij speelt de afweging tussen snelle toelating en de behoefte aan adequate, veranderende informatie over de voordelen en risico's van een geneesmiddel een belangrijke rol.

Dit project borduurt voort op bestaande reguleringsprocessen binnen het wettelijke kader van de Europese Unie, zoals:
- wetenschappelijk advies;
- compassionate use programs (gebruik in schrijnende gevallen);
- voorwaardelijke goedkeuring voor geneesmiddelen voor levensbedreigende aandoeningen;
- patiëntenregistraties en hulpmiddelen voor geneesmiddelenbewaking die verzameling van gegevens in de praktijk en ontwikkeling van een risico-management plan van een geneesmiddel mogelijk maken.

Voor dit project is vroege discussie tussen belanghebbenden noodzakelijk om te onderzoeken hoe deze ontwikkelingstrajecten geoptimaliseerd kunnen worden. Het gaat hierbij om organisaties zoals EMA en vergoedingsautoriteiten, overheden, de farmaceutische industrie, HTA-instanties, organisaties die richtlijnen ontwikkelen voor klinische behandeling, patiënten- en consumentenorganisaties, beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, onderzoekers en academici. De EMA is gestart met enkele pilots, waarbij ook het Zorginstituut is betrokken.

4. *Personalised medicine*

Personalised Medicine wordt gebruikt om activiteiten te duiden waarbij gestreefd wordt de gezondheidszorg te individualiseren op basis van genetische profielen en daarbij horende fenotypes. Deze ontwikkeling zou een revolutie in de gezondheidzorg teweeg kunnen brengen. Een belangrijk onderdeel hiervan is dat medicijnen "persoonlijk" (op het individu afgesteld) kunnen worden omdat veel nauwkeuriger bepaald kan worden welke medicijnen wel of niet een grote kans van genezing hebben bij een bepaalde patiënt. Denk bijvoorbeeld aan dat wanneer de verschillende vormen van kanker op genetisch niveau in kaart zijn gebracht, men veel nauwkeuriger aan specifieke medicatie kan werken. Nu is de gemiddelde kans dat een voorgeschreven medicijn werkt gemiddeld minder dan 50%. Wanneer dit percentage richting 100% gaat, zou de genezingskans groter zijn en zouden er enorme besparingen gedaan kunnen worden in de gezondheidszorg. Door de ontwikkelingen op het terrein van personalised medicine zullen er meer geneesmiddelen beschikbaar komen voor kleine groepen patiënten. Het is een risico indien fabrikanten hiervoor dezelfde hoge prijzen gaan hanteren.

5. *Commission expert Group on rare diseased*

Ter ondersteuning van het EU-beleid inzake zeldzame ziekten is de 'Commission Expert Group on Rare Diseases' opgericht. Deze commissie heeft de volgende taken gekregen:
- assisteren van de Europese Commissie bij de ontwikkeling van wettelijke instrumenten en beleidsdocumenten, inclusief richtlijnen en aanbevelingen.
- adviseren over de implementatie van EU-maatregelen en het doen van voorstellen voor verbeteringen van de maatregelen.

- adviseren van de Europese Commissie over monitoring, evaluatie en verspreiding van resultaten van maatregelen genomen door de EU en op nationaal niveau;
- adviseren van de Europese Commissie over internationale samenwerking;
- overzicht bieden van beleid op nationaal niveau en op niveau van de Europese Unie;
- het bevorderen van uitwisseling van relevante ervaringen, beleidsmaatregelen en ervaringen uit de praktijken tussen de lidstaten en de verschillende betrokken partijen.

Deze groep is samengesteld uit één vertegenwoordiger per lidstaat, belangenorganisaties en zeldzame ziekten deskundigen. Het Zorginstituut is één van de vertegenwoordigers die deelneemt aan deze groep.

Eén van de onderwerpen waarmee deze commissie bezig is, is de ontwikkeling en het onderhoud van het Europees Platform inzake zeldzame ziekten registratie. Het voornaamste doel van het Platform is het aanpakken van de versnippering van gegevens over zeldzame ziekten. Door de toegang tot gegevens van patiënten met zeldzame aandoeningen in Europa te maximaliseren, ontstaat er een steekproef van voldoende grootte om epidemiologische, klinische en farmacologisch onderzoeken uit te kunnen voeren. Dit zal leiden tot verbetering van de kwaliteit van zorg en de kwaliteit van leven voor mensen met een zeldzame ziekte.

6. Registraties

Het Zorginstituut is samen met het Nictiz en elf zorgpartijen aan het inventariseren welke patiëntenregistraties er beschikbaar zijn, zodat er op termijn één landelijk overzicht van patiëntenregistraties bestaat. De inventarisatie is een initiatief van Nictiz en het Kwaliteitsinstituut van het Zorginstituut Nederland om duidelijkheid en inzage te verschaffen in kwaliteitsregistraties voor de gehele zorgsector.

In een patiëntenregistratie wordt systematisch informatie over patiënten met een bepaalde aandoening, conditie of gezondheidszorg gerelateerde service verzameld voor analyse en verspreiding. Onderzoek op lange termijn maakt het mogelijk de werking van medicatie te toetsen en behandelingen te verbeteren. Het stelt zorgverleners in staat expertise te verbeteren. Een voorbeeld van een patiëntenregistratie is de Landelijke registratie blaaskankerbehandeling.

Bijlage 3: Beoordelingskader weesgeneesmiddelen: reacties partijen

1. Inleiding

In deze bijlage gaan we uitgebreider in op het beoordelingsproces en de effectiviteit (bijlage 3a) en kosteneffectiviteit (bijlage 3b). De vragenlijst met discussiepunten hebben we uitgebreid met alle partijen besproken. In het kort herhalen we de conclusie op de verschillende discussiepunten zoals in het hoofdrapport beschreven, waarna we de reacties van partijen op het punt weergegeven. In de witte omkaderde tekstblokken zijn de visies van partijen, zoals die gedurende het project zijn gerapporteerd, weergegeven. In de grijs gearceerde tekstblokken (bestuurlijke reacties partijen) zijn de reacties van partijen op het definitieve eindrapport verwoord. Ook geven we aan wat de visie is van de landen die gereageerd hebben op de verkorte vragenlijst die we uitgezet hebben bij de MEDEV. Aan bepaalde discussiepunten besteden we in deze bijlage meer aandacht dan in het hoofdrapport. In bijlage 3c komt het discussiepunt over de plaatsbepaling van weesgeneesmiddelen in de te verzekeren prestaties aan bod. In bijlage 3d geven we de reacties van partijen weer op de verschillende instrumenten, zoals die gedurende het project zijn gegeven.

Hieronder enkele algemene opmerkingen uit de bestuurlijke reacties:

Bestuurlijke reacties partijen

NVK

Het is een zeer uitgebreid en zorgvuldig uitgewerkt document en de NVK onderschrijft de aanbevelingen.

ZN

Zorgverzekeraars en ZN zijn in het voortraject betrokken bij de gedachtevorming rond dit advies en zij zien hun input terug in dit rapport. Zij kunnen zich voor het overgrote deel vinden in het advies en waarderen de manier waarop dit in consultatie met het veld is vormgegeven.

Nefarma

Nefarma wil het Zorginstituut op de eerste plaats complimenteren met het uitgebrachte conceptrapport. In het rapport is een pragmatische en vernieuwende aanpak beschreven om het pakketbeheer voor weesgeneesmiddelen in de toekomst vorm te geven.

NFU

NFU is van mening dat het rapport een goede weergave geeft van de huidige problematiek en de NFU steunt de voorstellen die in dit rapport gedaan worden. Het rapport is zeer zorgvuldig tot stand gekomen.

Patiëntenverenigingen[18]

Mede gezien de groei van de bestedingen aan dure geneesmiddelen en de wens om toch innovaties te kunnen blijven toepassen voor personen met een zeldzame

[18] VSOP, (waaronder Spierziekten Nederland en de VKS), NPCF en Leven met Kanker.

aandoening, hebben de patiëntenverenigingen begrip voor de aanvullende maatregelen bij het pakketbeheer van weesgeneesmiddelen. De patiëntenverenigingen zien deze instrumenten, zoals registers, formuleren van start en stop criteria, dan ook als middelen om, naast het stimuleren van doelmatig en gepast gebruik van geneesmiddelen, ook de zorg voor personen met een zeldzame aandoening te verbeteren. Mede door de recente erkenning door de overheid van ruim 200 expertise centra voor zeldzame aandoeningen (zie http://www.nfu.nl/actueel/minister-erkent-expertisecentra-zeldzame-aandoeningen) verwachten de patiëntenverenigingen dat doel nu beter verwezenlijkt kan worden.

NVZ
De NVZ vindt dat het rapport de problematiek van dure weesgeneesmiddelen goed beschrijft. De NVZ verwacht dat de aanbevolen instrumenten zullen bijdragen aan het beheersen van de kosten en het toegankelijk houden van deze zorg. De NVZ onderschrijft dan ook de instrumenten. Wel valt op dat met de voorgestelde aanpak de lastige afwegingen rondom het al dan niet voorschrijven van weesgeneesmiddelen weer grotendeels bij het zorgveld worden neergelegd. Vroeg of laat zullen keuzes moeten worden gemaakt welke zorg wel of niet uit de basisverzekering vergoed dient te worden. Dat is een verantwoordelijkheid van de politiek.
Reactie Zorginstituut: Het Zorginstituut oordeelt of een weesgeneesmiddel met een hoog risico voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. In geval van een onaanvaardbare kosteneffectiviteit adviseren wij de minister het betreffende weesgeneesmiddel niet te vergoeden vanuit de basisverzekering. In dat geval dient de minister te besluiten of zij dit advies wel of niet overneemt. Als besloten wordt dat het toegelaten wordt tot de basisverzekering leggen wij in overleg met partijen zo objectief als mogelijk start- en stopcriteria vast. De indicatiecommissie toetst of een patiënt aan deze criteria voldoet. Wij delen de mening dan ook niet dat de lastige afwegingen grotendeels bij het zorgveld worden neergelegd.

2. Beoordelingsproces weesgeneesmiddelen

In deze paragrafen bespreken we de discussiepunten uit onze vragenlijst die een relatie hebben met het proces van beoordelen van weesgeneesmiddelen. In dit hoofdstuk komen de volgende punten aan bod:

- Gaan we weesgeneesmiddelen beoordelen en zo ja welke?
- Wanneer en op welke wijze gaan we de relevante partijen betrekken in het beoordelingsproces?
- Op welke manier dient bepaald te worden welke uitkomstmaten relevant zijn voor de beoordeling van de effectiviteit van een weesgeneesmiddel? Op welke manier dient bepaald te worden wanneer sprake is van een klinisch relevant effect? Welke partijen zouden hierbij een rol moeten spelen? Waar in het proces dient dit bepaald te worden?
- Welke informatie is nodig voor het definiëren van start- en stopcriteria?

De laatste drie punten hebben we samengevoegd tot één paragraaf 'Betrokkenheid relevante partijen'.
In het kort bespreken we onze mening met betrekking tot de verschillende discussiepunten. In de witte gearceerde tekstblokken zijn de visies van partijen, zoals die gedurende het project zijn gerapporteerd, weergegeven. In de grijs gearceerde tekstblokken (bestuurlijke reacties partijen) zijn de reacties van partijen op het definitieve eindrapport verwoord.

2.1 Wel of niet beoordelen?

De discussiepunten die in de vragenlijst centraal stonden over dit onderwerp waren:

- Dienen alle weesgeneesmiddelen door het Zorginstituut beoordeeld te worden?
- Wanneer dient een weesgeneesmiddel wel of niet beoordeeld te worden?

2.2 Conclusie wel of niet beoordelen

Wij zijn van mening dat we de werkwijze van prioriteren van specialistische geneesmiddelen ook van toepassing kan blijven op weesgeneesmiddelen. Op basis van de criteria van risicogericht pakketbeheer (onder andere kostenbeslag > 2,5 miljoen euro en meerwaardeclaim van de fabrikant ten opzichte van de standaardbehandeling) gaan we na of beoordeling van een weesgeneesmiddel van belang is. Deze werkwijze van risicogerichte prioritering van specialistische (wees)geneesmiddelen betekent dat we niet per definitie alle weesgeneesmiddelen gaan beoordelen. Wij gaan er vanuit dat partijen, ook als wij niet tot beoordeling overgaan, hun verantwoordelijkheid nemen en op verantwoorde wijze het weesgeneesmiddel toepassen bij voorkeur gebruikmakend van de instrumenten zoals beschreven in hoofdstuk 5 van het hoofdrapport.

Deze risicogerichte prioritering van (wees)geneesmiddelen is alleen van toepassing op weesgeneesmiddelen waarbij sprake is van geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Indien het een weesgeneesmiddel betreft waarbij het ministerie van VWS van mening is dat dit opgenomen moet worden in het GVS (aanspraak farmaceutische zorg), beoordelen we alle weesgeneesmiddelen omdat dit een wettelijk vereiste is.

Uit de enquête bij de MEDEV-organisaties is gebleken dat alle acht de Europese landen (die hebben deelgenomen aan de vragenlijst) in principe alle weesgeneesmiddelen beoordelen. In bepaalde landen hangt het ervan af of een fabrikant een dossier indient of van de organisatie van de zorg. Sommige landen beoordelen bijvoorbeeld alleen extramurale geneesmiddelen. Ziekenhuisgeneesmiddelen worden in dat geval door de individuele ziekenhuizen beoordeeld. De criteria effectiviteit, kosteneffectiviteit, budget impact en noodzakelijkheid/ernst van de aandoening zijn door de meeste respondenten zijn als criteria waarnaar in geval van weesgeneesmiddelen wordt gekeken. In Griekenland is een budget impact analyse of HTA echter (nog) niet verplicht.

Visie van partijen

De meeste partijen zijn met ons van mening dat wij (bijna) alle weesgeneesmiddelen zouden moeten blijven beoordelen:

- Patiëntenverenigingen vragen zich af hoe nuttig een beoordeling van het Zorginstituut is, vanwege het beperkt aantal patiënten en data, heterogeniteit, onbekend natuurlijk beloop en het feit dat het Zorginstituut weinig kennis heeft over het betreffende zeldzame ziektebeeld.
- De medisch-specialisten zijn van mening dat het Zorginstituut hierin een rol heeft, maar wel 'met de pet weesgeneesmiddelen' op.
- Apothekers geven aan dat eigenlijk alle weesgeneesmiddelen door het Zorginstituut beoordeeld zouden moeten worden.
- De farmaceutische industrie is van mening dat het systeem van notificatie (risicogericht pakketbeheer) ook toegepast zou moeten (blijven) worden om te oordelen welke weesgeneesmiddelen door het Zorginstituut beoordeeld zouden moeten worden.
- Zorgverzekeraars vinden dat alle weesgeneesmiddelen centraal beoordeeld zouden moeten worden. Ze geven aan dat zij niet in staat zijn de stand van de wetenschap en praktijk te kunnen en willen beoordelen.

Bestuurlijke reacties partijen
NVK
Hoe wordt 'laag risico' vastgesteld? Is dit onder andere nog op basis van kostenbeslag >2,5 miljoen en meerwaardeclaim van de fabrikant t.o.v. standaardbehandeling (bijlage 3)? Hoe toetst de zorgverzekeraar? Met deze afspraak blijft het risico bestaan dat er verschillen per zorgverzekeraar kunnen optreden. Wat is de rol van ZN in dezen?
Reactie Zorginstituut: Alle weesgeneesmiddelen die niet geprioriteerd worden als hoog risico, krijgen het label laag risico. Hoog risico wordt onder andere vastgesteld op basis van meerwaardeclaim en macrokosten >2,5 miljoen euro. De zorgverzekeraar wordt geacht de stand van de wetenschap en praktijk te toetsen. De uitkomst van deze beoordeling zou per zorgverzekeraar niet mogen verschillen. Het helpt zorgverzekeraars indien de beroepsgroep een richtlijn, behandelprotocol of standpunt uitbrengt met betrekking tot de betreffende behandeling. In dat geval hoeft een zorgverzekeraar alleen te toetsen of de onderbouwing van de beroepsgroep voldoende is. ZN ontwikkelt een werkwijze om een uniforme uitleg van het basispakket te bevorderen, waarbij op basis van de verkregen informatie (organiseert door ZN) individuele zorgverzekeraars een besluit kunnen nemen. Mocht blijken dat verzekeraars verschillende besluiten nemen, onderneemt het Zorginstituut actie om eenduidige uitleg van het basispakket te bevorderen.

ZN
ZN vindt het belangrijk dat het Zorginstituut de weesgeneesmiddelen beoordeelt. Beoordeling door het Zorginstituut waarborgt een gelijke toegang tot weesgeneesmiddelen voor alle verzekerden.

Nefarma
Nefarma is van mening dat het voor de zorg aan patiënten van belang is dat weesgeneesmiddelen die bij de inventarisatie in de categorie van een 'laag risico' vallen, geen hindernissen meer ondervinden en gelijk door artsen voorgeschreven kunnen worden. Nefarma heeft het afgelopen jaar een aantal signalen ontvangen dat dit echter niet het geval is: zo is niet iedereen er van op de hoogte dat het Zorginstituut niet meer alle (wees)geneesmiddelen beoordeelt en dat velen zonder problemen voorgeschreven kunnen worden. Nefarma meent dat duidelijke communicatie hierover vanuit het Zorginstituut veel kan helpen en vraagt om dit voor deze middelen en naar de toekomst toe op structurele basis te doen.
Reactie Zorginstituut: Het Zorginstituut kan zich niet helemaal vinden in het feit dat weesgeneesmiddelen met een laag risico geen hindernissen zouden moeten ondervinden en gelijk door artsen voorgeschreven zouden moeten kunnen worden. Immers het feit dat het Zorginstituut besluit het middel niet te beoordelen, betekent niet per definitie dat er ook sprake is van verzekerde zorg. Alleen als het weesgeneesmiddel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, valt het onder de basisverzekering. Het Zorginstituut is van mening dat idealiter het expertisecentrum dan wel de beroepsgroep zijn verantwoordelijkheid zou moeten nemen om een uitspraak te doen over de effectiviteit van de behandeling en bij welke subgroep van patiënten de behandeling effectief is. Deze uitspraak dient vervolgens door de zorgverzekeraars te worden getoetst. Als de beroepsgroep dit niet heeft gedaan, zal een zorgverzekeraar in het individuele geval moeten oordelen of de behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en of de individuele patiënt redelijkerwijs op de behandeling is aangewezen. Op het moment dat duidelijk is dat het aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet, dienen patiënten die redelijkerwijs op het geneesmiddel zijn aangewezen zo min mogelijk hinder te ondervinden bij het verkrijgen van het weesgeneesmiddel. Het Zorginstituut heeft in zijn rapport 'Pakketbeheer specialistische geneesmiddelen' gerapporteerd dat niet langer meer alle geneesmiddelen in het kader van de

geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden beoordeelt. Bij verschillende gelegenheden hebben we dit ook in presentaties toegelicht.

KNMP
KNMP herhaalt dat het Zorginstituut van mening is dat expertisecentra, beroepsgroepen en zorgverzekeraars een rol spelen bij bepaling van de stand van de wetenschap en praktijk bij weesgeneesmiddelen die het Zorginstituut niet beoordelt. De KNMP begrijpt de toetsende rol van de zorgverzekeraars, maar is van mening dat de inhoudelijke beoordeling zelf door expertisecentra en zorgprofessionals dient te worden uitgevoerd.
Reactie Zorginstituut: Idealiter toetst de zorgverzekeraar de beoordeling door de beroepsgroep of expertisecentrum. Echter, op het moment dat zij geen beoordeling doen, zal de betreffende zorgverzekeraar toch een oordeel moeten vellen over of zijn of haar patiënt in aanmerking komt voor de behandeling. In dat geval dient de zorgverzekeraar te beoordelen of de behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en of zijn verzekerde hierop redelijkerwijs is aangewezen.

3. Betrokkenheid relevante partijen
Partijen hebben aangegeven meer tijdens het beoordelingsproces betrokken te willen worden. Tot kort geleden kregen partijen aan het einde van het beoordelingstraject het conceptrapport ter consultatie voorgelegd. De centrale vraag in deze paragraaf is op welke wijze we de betrokkenheid van partijen kunnen vergroten.

De discussiepunten die in de vragenlijst centraal stonden over dit onderwerp waren:
- Waar in het proces willen we relevante partijen betrekken bij de beoordeling?
- Op welke wijze kunnen we de relevante partijen betrekken?
- En waar in het proces kunnen ze een bijdrage leveren en waarover?

3.1 Conclusie betrokkenheid partijen
We zijn tot de conclusie gekomen dat het van toegevoegde waarde is om één of meerdere bijeenkomsten te organiseren met de relevante partijen tijdens het beoordelingsproces. We organiseren voor de start van een beoordeling van een weesgeneesmiddel met het label 'hoog risico' een bijeenkomst met relevante partijen, waarin we de partijen vragen hun visie kenbaar te maken op aspecten zoals het formuleren van de PICO[15] (in geval van weesgeneesmiddelen ligt de nadruk op de populatie en de uitkomstmaten), klinische relevantie van een bepaald effect[19], subgroepen, start- en stopcriteria, aanwezigheid expertisecentrum, indicatiecommissie en beschikbaarheid van (inter)nationale registers. Om te voorkomen dat belangrijke uitkomstmaten dan wel andere belangrijke aspecten onvoldoende betrokken zijn bij een beoordeling vinden wij het zinvol in een vroeg stadium in overleg te treden met elkaar. Deze visies betrekken we bij onze beoordeling. Indien nodig kunnen er gedurende het beoordelingsproces vervolgbijeenkomsten georganiseerd worden.

Wij geven deze groep in deze samenstelling een andere rol dan Nefarma aan deze afgevaardigden wil geven. Natuurlijk bezitten deze mensen veel expertise en die expertise willen we ook benutten tijdens de beoordelingsfase, echter deze groep (in deze samenstelling) behartigt in deze fase van het proces ook hun eigen belangen. Wij willen dat de indicatiecommissie (zie bijlage 3e) als onderdeel van een expertisecentrum meer gaat fungeren als een 'expertcommissie'.

---
[19] De EMA ontwikkelt 'clinical guidances' voor diverse aandoeningen. In veel gevallen sluiten wij ons hierbij aan, maar niet in alle gevallen is er een clinical guidance beschikbaar.

Visie van partijen

Uit de overleggen met de verschillende partijen is gebleken dat partijen behoefte hebben in een vroeg stadium van een beoordeling in overleg te treden met het Zorginstituut. Uit de reacties van partijen kwamen overwegend dezelfde onderwerpen naar voren die van belang zouden kunnen zijn bij een eerste bespreking van een nieuw weesgeneesmiddel.

Nefarma zou graag zien dat deze groep als expertcommissie gaat fungeren en vast gaat stellen wat de klinisch relevante uitkomstmaten zijn en behandelrichtlijnen/behandelprotocollen gaat opstellen of aanpassen.

Bestuurlijke reacties partijen

Nefarma
Nefarma is verheugd over het vroegtijdig organiseren van een bijeenkomst met relevante partijen. Naast de thema's die het Zorginstituut aandraagt in het rapport, kan de bijeenkomst ook gebruikt worden om ontbrekende zaken te bespreken (zoals het opzetten van een register en hoe we deze gezamenlijke verantwoordelijkheid uitwerken).
Reactie Zorginstituut: In paragraaf 4.2.3. is als mogelijk aspect voor een startbijeenkomst ook het onderwerp register opgenomen. Uiteraard is er ook de mogelijkheid om andere onderwerpen te bespreken als die relevant zijn voor het betreffende dossier.

Patiëntenverenigingen [18]
Patiëntenverenigingen vinden de in het conceptrapport voorgestelde vroege betrokkenheid van patiëntenorganisaties en overige veldpartijen een grote verbetering met de werkwijze uit het verleden en heeft hun volledige instemming.

NVZ
De NVZ geeft aan graag betrokken te willen zijn bij de startbijeenkomsten van de verschillende weesgeneesmiddelen.
Reactie Zorginstituut
Het Zorginstituut betrekt de NVZ hierbij.

3.2 Startbijeenkomst in geval van GVS-weesgeneesmiddelen

Met de organisatie van dergelijke bijeenkomsten is veel tijd gemoeid. Dit zal dan ook van invloed zijn op de doorlooptijden van onze beoordelingen. In geval van GVS-middelen dient het ministerie van VWS binnen een wettelijke termijn van 90 dagen een beslissing te nemen over het wel of niet opnemen van een geneesmiddel in het GVS. Deze termijn is te kort om een bijeenkomst te organiseren.
Mogelijkheden om toch binnen deze 90 dagen te blijven zijn:

- de fabrikant vraagt pas een vergoedingsaanvraag in te dienen nadat de bijeenkomst heeft plaatsgevonden;
- bij VWS het verzoek indienen of wij in geval van een GVS-weesgeneesmiddel een klokstop kunnen instellen in verband met de organisatie van een bijeenkomst.

Indien dit niet mogelijk is, organiseren wij pas op het moment dat een beoordeling (zo goed als) is afgerond een startbijeenkomst. Dit heeft niet onze voorkeur, maar kan toch nog leiden tot zinvolle afspraken over verantwoorde toepassing (weesgeneesmiddelen-arrangement).

Bestuurlijke reactie partijen

Nefarma biedt graag haar hulp aan bij het inventariseren van nieuwe introducties door middel van een horizonscan (die een overzicht geeft van ontwikkelingen op de korte en middellange termijn). Hierdoor is het ook mogelijk om tijdig bijeenkomsten voor (GVS-)weesgeneesmiddelen op te zetten, om zo vertragingen in de procedure voor te zijn.

4. Internationale samenwerking in een nog eerdere fase

Alle partijen zijn het er over eens dat het nog beter zou zijn wanneer de relevante partijen nog voor de start van de fase drie studies betrokken worden bij de opzet van fase drie studies. Op dat moment kunnen het Zorginstituut en andere partijen nog invloed uitoefenen op de keuze van bijvoorbeeld de relevante uitkomstmaten en de vergelijkende behandeling. Op dit moment zijn er enkele pilots aan de gang waarbij hiermee ervaring wordt opgedaan.

In het kader van een project van de Europese Commissie (Shaping European Early Dialogue (SEED)) hebben pilots plaatsgevonden waarbij de HTA-organisaties van 14 Europese landen (en in sommige gevallen ook de EMA) advies hebben gegeven aan de fabrikant over de opzet van de fase drie studies van een nieuw geneesmiddel of medisch hulpmiddel. Een afgevaardigde van de patiëntenvereniging Eurordis is waarnemer bij deze bijeenkomsten. Het doel van dit project is het risico verminderen dat het bedrijf data produceert die uiteindelijk inadequaat blijken te zijn ter ondersteuning van de toekomstige aanvraag voor vergoeding.

Een ander Europees project is de Moca (Mechanism of Coordinated Access to Orphan medical products). In dit project streven wij eveneens naar een Europese samenwerking van HTA-organisaties, overheid, patiënten en industrie tijdens het ontwikkelingstraject van een weesgeneesmiddel met als doel voldoende, robuuste en betrouwbare informatie te verkrijgen om een vergoedingsbeslissing te kunnen nemen. Ook hier is Eurordis als patiëntenvereniging bij betrokken. Ideaalplaatje bij dit project is ook een gezamenlijke onderhandeling over de prijs van een weesgeneesmiddel.

Bestuurlijke reactie partijen

Nefarma

Nefarma is net als wij voorstander van internationale samenwerking op het gebied van weesgeneesmiddelen.

Bijlage 3a: Effectiviteit

1. Inleiding
Bij het criterium effectiviteit gaat het om de vraag of de zorg bewezen effectief is, dus of de zorgvorm doet wat ervan verwacht wordt. Dit criterium is het enige criterium dat ook in de wet (Zvw en Wlz) zelf is vastgelegd als eis voor zorg om deel uit te maken van het basispakket.

Met betrekking tot de effectiviteit stond in de vragenlijst met discussiepunten de volgende vraag centraal:

- Dient de effectiviteit van weesgeneesmiddelen op dezelfde manier beoordeeld te worden als andere zorgvormen?

2. Beoordelingssystematiek en rapportage
In de recent gepubliceerde actualisatie van het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' staat beschreven op welke wijze wij de stand van de wetenschap en praktijk beoordelen. De belangrijkste vraag, die in deze paragraaf aan bod komt, is of deze werkwijze ook toegepast kan worden op weesgeneesmiddelen of dat er zwaarwegende argumenten zijn waarom deze niet kan worden toegepast. Ook geven we de visie van partijen en de MEDEV-landen weer op dit punt. Daarnaast besteden we in deze paragraaf ook aandacht besteden aan de wijze van rapportage van de effectiviteit en de overeenkomsten en verschillen tussen de beoordeling van effectiviteit van weesgeneesmiddelen door de EMA en door het Zorginstituut.

2.1 Conclusie beoordelingssystematiek
Wij zijn van mening dat het niet noodzakelijk is een aparte beoordelingssystematiek te ontwikkelen of hanteren voor weesgeneesmiddelen. Wij vinden dat net als bij de overige zorg dat onze huidige beoordelingssystematiek voor 'beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk' voldoende rekening houdt met de specifieke karakteristieken van (ultra)weesgeneesmiddelen.

Ook alle Europese landen die hebben deelgenomen aan de vragenlijst (behalve Griekenland) hebben laten weten de effectiviteit van weesgeneesmiddelen op dezelfde wijze te beoordelen als andere zorg. Sommige landen noemden wel de beperkte hoeveelheid data van weesgeneesmiddelen als probleem.

Visie van partijen

De partijen zijn het met ons eens dat de effectiviteit van weesgeneesmiddelen op dezelfde manier beoordeeld dient te worden als andere zorgvormen. De medisch-specialisten gaven daarbij wel als toevoeging dat we dit met een 'weesgeneesmiddelenbril' op zouden moeten doen. Hiermee bedoelen ze dat wij rekeningen moeten houden met de karakteristieken van weesgeneesmiddelen, waardoor bijvoorbeeld niet altijd aan het hoogste niveau van bewijs tegemoet kan worden gekomen.

Bestuurlijke reacties partijen

ZN
ZN is van mening dat als het gaat om de afweging tussen gezondheidswinst en kosten, de beoordeling van weesgeneesmiddelen een enigszins andere systematiek vergt dan de beoordeling van niet-weesgeneesmiddelen.

Nefarma
Nefarma is voorstander van het beoordelen van weesgeneesmiddelen binnen de huidige pakketprincipes. Wel is vanwege de bijzondere positie van weesgeneesmiddelen maatwerk nodig.

HollandBIO
HollandBIO is het met het Zorginstituut eens dat weesgeneesmiddelen beoordeeld kunnen worden volgens de principes van pakketbeheer. Daarbij is het wel van belang dat er voldoende rekening wordt gehouden met de bijzondere omstandigheden van weesgeneesmiddelen.

KNMP
De KNMP onderschrijft de inspanningen die het Zorginstituut doet om 'passend bewijs' vorm te geven voor geneesmiddelen voor een beperkt aantal patiënten. KNMP draagt graag bij aan pilots naar andere onderzoeksmethodieken. In het rapport blijven evenwel RCT's de gouden standaard. De KNMP vraagt zich af in hoeverre dit standhoudt gezien de ethische aspecten van gerandomiseerd onderzoek bij aandoeningen met een unmet medical need.
Reactie Zorginstituut: In verband met de registratie van weesgeneesmiddelen zijn er meestal (kleine) RCT's uitgevoerd. In die gevallen is het blijkbaar ethisch verantwoord geweest om een gerandomiseerd onderzoek op te zetten. Als er RCT's beschikbaar zijn, betrekken we deze bij onze beoordeling. Echter, zoals aangegeven bekijken we ook of er argumenten zijn om hiervan af te wijken en genoegen te nemen met een lager niveau van bewijs.

2.2 Rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie'

Hieronder lichten we in het kort de belangrijkste aspecten uit de geactualiseerde versie van ons rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' toe zoals die in januari 2015 is vastgesteld. Deze aspecten laten ook zien dat in dit beoordelingskader rekening kan worden gehouden met de karakteristieken van (ultra)weesgeneesmiddelen.

Onze werkwijze is in de loop van de jaren geëvolueerd en nader ingevuld. Deze ontwikkelingen hebben wij verwerkt in deze geactualiseerde versie van het beoordelingskader. Ook in de geactualiseerde werkwijze gaan we uit van de principes van Evidence Based Medicine (EBM).

In de geactualiseerde versie is meer aandacht voor 'passend bewijs'. Wij hebben een kader ontwikkeld aan de hand waarvan wij op systematische wijze kunnen afwegen en beargumenteren, wat - gelet op de betreffende interventie - als 'passend bewijs' kan dienen. De vragenlijst is met name ontwikkeld voor de beoordeling van medisch specialistische zorg, maar in potentie breder toepasbaar. Bedoeling is om al in de zoekfase (na het opstellen van de PICO[15]) de inschatting – het passend bewijsprofiel - met behulp van de vragenlijst te maken. Op basis van gevonden literatuur of na consultatie van de wetenschappelijke verenigingen van

beroepsgroepen en patiëntenorganisaties kan het profiel eventueel worden bijgesteld. Eén van die argumenten waarom wij met een lager niveau van bewijs genoegen zouden kunnen nemen, is dat het een zeldzame aandoening betreft. Wij willen benadrukken dat dit niet standaard het geval zal zijn. De definitie van een weesgeneesmiddel (5 op de 10.000 inwoners) is zo ruim dat dit kan betekenen dat er alleen in Nederland al 8400 patiënten zijn. Met een dergelijk aantal patiënten is het alleen in Nederland al prima mogelijk om een RCT uit te voeren. We zullen dus per weesgeneesmiddel bekijken welk niveau van bewijs passend is. Andere argumenten waarom wij met een lager niveau van bewijs genoegen kunnen nemen zijn:

- als uit observationeel onderzoek is gebleken dat het effect van de interventie zeer groot is, zo groot dat onwaarschijnlijk is dat dit door confounding factors wordt veroorzaakt;
- als er een duidelijk pathofysiologisch werkingsmechanisme ten grondslag ligt aan het effect (plausibiliteit);
- als er een duidelijke relatie in de tijd is tussen interventie en effect;
- als het effect consistent is in meerdere studies;
- als er een duidelijke dosis-respons relatie is.

Dergelijke situaties vergroten namelijk het vertrouwen dat er een oorzakelijk verband is tussen de interventie en het waargenomen effect. De belangrijkste hiervan zijn de relatie in de tijd of dosis, de grootte van het effect en de plausibiliteit.

Een andere verandering ten opzichte van de oude werkwijze is dat we de zogenoemde GRADE-methode introduceren in onze beoordelingen. Dit is een nieuwe methode om de kwaliteit van wetenschappelijk bewijs systematische te beoordelen en te graderen. GRADE staat voor 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation'. De GRADE-methode verenigt de verschillende aspecten die de kwaliteit van het bewijs bepalen. Met behulp van deze methode kan een inschatting van de kwaliteit van het in totaal verzamelde bewijs worden gegeven, dat wil zeggen van de mate van vertrouwen dat het geschatte effect daadwerkelijk bestaat. Een belangrijk kenmerk van GRADE is dat de zogenaamde 'body of evidence' per uitkomstmaat wordt bepaald en beoordeeld. Daarbij kan het vertrouwen in uitkomstmaten verkregen uit RCT's worden afgewaardeerd, resp. die uit observationele studies worden opgewaardeerd, afhankelijk van bepaalde, omschreven beoordelingsgronden. Resultaten uit een observationele studie betekenen bijvoorbeeld in de GRADE-methodiek dat de kwaliteit van het bewijs in principe laag is, omdat er relatief veel vertekenende factoren zijn die het vertrouwen in het gevonden effect kunnen beïnvloeden. De kwaliteit van het bewijs kan echter toenemen in de volgende gevallen:

- als het effect groot is;
- als er een relatie is tussen dosis en respons;
- als beredeneerd kan worden dat correctie van vertekende factoren tot een sterke toename van het effect zou leiden.

Ook maakt toepassing van de GRADE-methodiek het mogelijk meer nuances aan te brengen in onze advisering. Zo maakt de GRADE-methodiek onderscheid in de volgende niveaus van kwaliteit:

- hoge kwaliteit: er is veel vertrouwen in de schatting van het effect (en verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk het vertrouwen in het gevonden effect niet veranderen);
- middelmatige kwaliteit: er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect (en verder onderzoek zal waarschijnlijk invloed hebben op het vertrouwen in het gevonden effect, en kan mogelijk de schatting van het effect veranderen);

- lage kwaliteit: er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect (en verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in het gevonden effect en zal waarschijnlijk de schatting van het effect veranderen);
- zeer lage kwaliteit: er is zeer weinig vertrouwen in de schatting van het effect (de schatting van het effect is zeer onzeker).

GRADE bevordert daarom – meer dan de EBRO[20]-methodiek – een systematische, integrale en transparantie beoordeling van de literatuur.

Bestuurlijke reacties partijen

Nefarma
Nefarma is verheugd over de ontwikkeling van een 'checklist passend bewijs' voor weesgeneesmiddelen. Over de inzet van de GRADE systematiek bij de beoordeling van weesgeneesmiddelen maakt Nefarma zich wel enige zorgen. Zijn er bijvoorbeeld voldoende data beschikbaar om een dergelijke systematiek toe te passen, wat zijn de belangrijkste uitkomstparameters waarop beoordeeld wordt. Tevens vraagt Nefarma bij de verdere uitwerking van GRADE-methodiek binnen het Zorginstituut rekening te houden met de specifieke eigenschappen van weesgeneesmiddelen. Nefarma verwacht dat de toepassing van de GRADE-methodiek voor zeldzame ziekten vooral zal resulteren in lage scores, en wellicht zelfs zinloos zal blijken vanwege de aard van de data.
Reactie Zorginstituut: GRADE is een methodiek die het vertrouwen in de data weergeeft. Gezien de mate van onderbouwing van een deel van de weesgeneesmiddelen zal het vertrouwen in de data een lage score kunnen krijgen. Dit betekent niet per definitie dat het dan niet voor vergoeding in aanmerking komt. De checklist passend bewijs helpt ons te bekijken welk onderzoeksdesign wenselijk en haalbaar geacht kan worden, ook betrekken we hierbij de mening van de beroepsgroep. Ook bij onze oude beoordelingssystematiek was de keuze van de uitkomstmaten van belang. Dit verandert niet binnen GRADE. Tijdens de startbijeenkomst inventariseren wij de relevante uitkomstmaten.

2.3 Beoordeling EMA versus Zorginstituut

De suggestie wordt weleens gewekt dat het Zorginstituut de EMA-beoordeling overdoet. Dit is niet het geval. Er zijn twee relevante verschillen:

- Eén verschil met de EMA is dat de EMA voornamelijk kijkt naar de korte termijn werkzaamheid (waarbij het nieuwe geneesmiddel wordt vergeleken met placebo) in relatie tot de veiligheid (ongewenste effecten zoals bijwerkingen).
- Een ander verschil is dat wij een uitspraak doen over het relatieve effect van de nieuwe behandeling ten opzichte van de behandeling die nu de standaard is in Nederland.

Omdat er in geval van zeldzame aandoeningen meestal geen standaardbehandeling beschikbaar is (anders dan best ondersteunende zorg), kijken wij net als de EMA vaak naar vergelijking met best ondersteunende zorg (placebo). Toch vinden wij het belangrijk de effectiviteit van het geneesmiddel kritisch te blijven bekijken. Zoals hierboven al aangegeven, kijkt de EMA vooral naar het effect op de korte termijn (is het aannemelijk dat het werkt, waarbij genoegen wordt genomen met surrogaateindpunten), met een zwaartepunt op veiligheid. Wij willen weten wat het middel doet op de langere termijn op harde klinisch relevante uitkomstmaten. De keuze voor welke uitkomstmaat wij relevant vinden kan dan ook verschillen van de keuze van de EMA. Bij de bepaling of er sprake moet zijn van te verzekeren zorg is de mate van bewijs voor effectiviteit en de grootte van het effect belangrijk. Het Zorginstituut maakt de afweging of het effect voldoende groot is en de mate van

[20] Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling

bewijsvoering voldoende is. Onze afweging kan hierbij verschillen van de afweging van de EMA. Wij vinden het van belang om zo min mogelijk werk dubbel te doen. Daarom verwijzen we bij de beoordeling van weesgeneesmiddelen vaker naar de bevindingen en/of conclusies van de EMA zoals geformuleerd in de EPAR. Zaken als gebruiksgemak, toepasbaarheid en ervaring beschrijven we alleen indien relevant in verband met het vergoedingsvraagstuk. In ons rapport komt meer de nadruk te liggen op de voor vergoeding relevante aspecten, zoals de keuze van de relevante uitkomstmaten, onderbouwing van de klinische relevantie van het gevonden effect en het bevorderen van gepast gebruik door bijvoorbeeld het vaststellen van start- en stopcriteria. De wijze waarop we het gebruik in de praktijk gaan monitoren maakt ook deel uit van het rapport.

Een andere reden dat we weesgeneesmiddelen blijven beoordelen is dat de EMA geen antwoord geeft op de vraag of de kosten van de behandeling ook opwegen tegen de effecten. Hieraan blijven we aandacht besteden (zie paragraaf kosteneffectiviteit).

Bijlage 3b: Kosteneffectiviteit

1. Inleiding
Bij het criterium kosteneffectiviteit beoordelen we of de verhouding tussen de extra kosten en de extra effecten in vergelijking met de standaardbehandeling acceptabel is. Zo is een interventie met een klein extra effect op de gezondheid maar met hogere kosten minder doelmatig dan een interventie met grote extra effecten en geringere kosten ten opzichte van de standaardbehandeling. Dit onderzoeken we met zogenaamde kosteneffectiviteitsanalyses waar twee interventies of situaties met elkaar vergeleken worden voor wat betreft de kosten en de effecten: het verschil in kosten wordt afgezet tegen het verschil in effecten. Het gemeten verschil in effectiviteit wordt meestal uitgedrukt in een eenheid gezondheidswinst, de QALY. Dit staat voor quality adjusted life years waarbij één QALY overeenkomt met één jaar in optimale gezondheid. In deze maat is levensverlenging en kwaliteit van leven gecombineerd.

Met betrekking tot de kosteneffectiviteit stonden in de vragenlijst met discussiepunten de volgende vragen centraal:
- Welke rol zou kosteneffectiviteit kunnen/moeten spelen in de besluitvorming?
- Is een ongunstige kosteneffectiviteit acceptabel bij weesgeneesmiddelen? Wanneer is naar uw mening een ongunstige kosteneffectiviteit bij een weesgeneesmiddel niet langer acceptabel?
- In hoeverre is een volledige farmaco-economische toetsing nodig? Moet de kosteneffectiviteit getoetst worden in een model als het middel toch niet kosteneffectief is en ook niet zal worden?

2. Conclusies kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen
We zijn tot de conclusie gekomen dat het wenselijk is om inzicht te geven in de kosteneffectiviteit van een behandeling. Daarnaast vinden we dat kosteneffectiviteit een rol dient te spelen bij de besluitvorming en dat er geen zwaarwegende argumenten zijn waarom kosteneffectiviteit geen rol zou moeten spelen bij de besluitvorming. Het rapport 'Kosteneffectiviteit in de praktijk' waarin bepaald is welke referentiewaarden we hanteren is daarom ook van toepassing op weesgeneesmiddelen.

Uit de MEDEV-evaluatie is gebleken dat bij de meeste landen kosteneffectiviteit van een weesgeneesmiddel een rol speelt. In drie landen (Tsjechië, Polen en Italië) speelt dit criteria zelfs een belangrijke rol bij de besluitvorming. In Slovenië en België speelt kosteneffectiviteit geen rol bij de besluitvorming.

Visie van partijen

Uit de gesprekken met partijen is gebleken dat zij allen inzicht in de verhouding tussen de kosten en de effecten belangrijk vinden. De meningen zijn echter wel verdeeld over het feit of kosteneffectiviteit een rol moet spelen bij de besluitvorming en zo ja, welke rol. Zo vinden patiëntenverenigingen en de industrie dat kosteneffectiviteit geen doorslaggevende rol zou moeten spelen bij de besluitvorming over het wel of niet vergoeden van weesgeneesmiddelen. Medisch-specialisten, ziekenhuizen, zorgverzekeraars en apothekers zijn van mening dat kosteneffectiviteit wel een rol moet spelen bij de besluitvorming.

Bestuurlijke reacties partijen

Nefarma

Nefarma onderstreept de conclusie van het Zorginstituut dat voor veel weesgeneesmiddelen beperkte gegevens aanwezig kunnen zijn en dat de kosteneffectiviteit in veel gevallen ongunstig zal uitvallen. Dit is ook de reden van de zorgen van Nefarma over de inzet van dit pakketcriterium bij de beoordeling van nieuwe weesgeneesmiddelen. Anders dan het Zorginstituut suggereert, is Nefarma niet tegen de inzet van het criterium kosteneffectiviteit in de beoordeling van weesgeneesmiddelen. Wel is Nefarma van mening dat dit criterium binnen het totale afwegingskader een minder prominente plaats zou moeten innemen. Daarbij is het noodzakelijk de gepresenteerde referentiewaarden op een juiste manier te gebruiken. Nefarma is van mening dat het risico bestaat dat deze afkappunten een eigen leven gaan leiden. Nefarma vindt daarom dat het goed zou zijn om in het rapport nog explicieter aan te geven op welke wijze met deze getallen wel en niet moet worden omgegaan en welke onzekerheid daaromtrent bestaat.
Reactie Zorginstituut: We realiseren ons dat de referentiewaarden die wij in het rapport noemen buiten hun context kunnen worden aangehaald. Dat is echter geen reden om ze dan maar niet te noemen. We hebben ze expliciet niet als afkappunten gepresenteerd maar als referentiewaarden. In het rapport ‘Kosteneffectiviteit in de praktijk’ staat beschreven op welke wijze met deze getallen wel en niet wordt omgegaan. Een samenvatting hiervan staat in paragraaf 3 van bijlage 3.b beschreven.

HollandBIO

HollandBIO geeft aan dat de bijzondere omstandigheden van weesgeneesmiddelen hun weerklank hebben op alle pakketprincipes. Het is daarom van belang om alle pakketprincipes bij de beoordeling te betrekken. Uitspraken uitsluitend op kosteneffectiviteit doen geen recht aan de werkelijkheid en zijn daardoor onwenselijk, aldus HollandBIO.
Reactie Zorginstituut: Zoals ook in ons rapport opgenomen wegen we alle vier de pakketprincipes, maar kan de kosteneffectiviteit doorslaggevend zijn op het moment dat er geen of onvoldoende argumenten zijn om een bepaalde ongunstige kosteneffectiviteit te accepteren.

KNMP

De KNMP herkent de behoefte en noodzaak om meer inzicht te krijgen in de (kosten)effectiviteit van geneesmiddelen waarover twijfels bestaan. Evengoed vraagt de KNMP aandacht voor transparantie in de maatschappelijke kosten van het toepassen en uitvoeren van de instrumenten in relatie tot de risico’s op het geneesmiddelenbudget.
Reactie Zorginstituut: Natuurlijk zijn er investeringen (tijd en geld) nodig voor de uitvoering van de verschillende aspecten van het weesgeneesmiddelen-arrangement. Door individuele patiënten te bespreken (wel of niet starten/stoppen), subgroepen te identificeren en na te gaan of met een lagere dosering hetzelfde effect bereikt kan worden, kunnen we ook besparingen verwachten. Een enkele patiënt minder behandelen per jaar of met een lagere dosering kan al voldoende zijn om deze investeringen terug te verdienen. Wij vinden het dan ook goed om nadrukkelijk stil te staan bij het de toepassing van een weesgeneesmiddel.

3. Samenvatting 'Kosteneffectiviteit in de praktijk'

Het gezondheidszorgbudget kent grenzen. Binnen die grenzen moeten keuzen worden gemaakt om tot een optimale verdeling te komen, wat inhoudt dat zo veel mogelijk gezondheidswinst voor de samenleving als geheel wordt verkregen. Kosteneffectiviteit is een criterium dat helpt bij het maken van deze keuzen. Het zet de kosten af tegen de effecten en maakt zo inzichtelijk welke optie 'de meeste waar voor je geld' geeft. Dat gebeurt op allerlei terreinen, ook in onze eigen dagelijkse beslissingen.

In de zorg is het gebruik van kosteneffectiviteit als basis voor beslissingen omstreden. Een veelgehoord argument is dat het niet ethisch verantwoord zou zijn om kosten een rol te laten spelen bij zulke keuzes. Het Zorginstituut vindt het echter juist niet ethisch verantwoord om dit vraagstuk uit de weg te gaan. Want wanneer wij niet de vraag stellen "wat is het ons waard?", worden er binnen de grenzen van de beschikbare middelen keuzen gemaakt die kunnen leiden tot netto gezondheidsverlies, doordat kosteneffectieve zorg wordt verdrongen door niet- of minder kosteneffectieve zorg. Het is alleen minder zichtbaar omdat die keuzen dan willekeurig en op een niet transparante manier worden gemaakt.

Wij zijn ons er van bewust dat er argumenten kunnen zijn om niet altijd voor de grootste gezondheidswinst te kiezen. Daarom is kosteneffectiviteit nooit het enige criterium waarop wij onze adviezen baseren. Elk advies is een integrale afweging, waarin we de pakketprincipes effectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid en andere relevante argumenten betrekken. Ook zijn we ons bewust van de methodologische kwetsbaarheden van kosteneffectiviteit. Daarom blijven we ons altijd verdiepen in de informatie achter de cijfers en betrekken we onzekerheden in onze afwegingen. Bij de manier waarop kosteneffectiviteit als criterium wordt gebruikt wordt daar rekening mee te houden. Dat doet echter niets af aan het principe dat kosteneffectiviteit een belangrijk criterium in de afweging moet zijn.

Kosteneffectiviteit is een criterium dat de kosten en effecten van een nieuwe behandeling afzet tegen de kosten en effecten van de bestaande behandeling. De verhouding tussen deze kosten en effecten noemen we de incrementele kosteneffectiviteitratio (IKER). Door de effecten in een gestandaardiseerde maat uit te drukken, kunnen behandelingen van verschillende aandoeningen in theorie met elkaar worden vergeleken. Zo een gestandaardiseerde maat is de QALY (quality adjusted life year), wat staat voor een jaar leven in goede gezondheid.

Om een uitspraak te kunnen doen of een behandeling kosteneffectief is of niet, hebben we een norm nodig. Wij gebruiken als norm zogenoemde referentiewaarden. Deze referentiewaarden zijn gebaseerd op een combinatie van kosten per gewonnen levensjaar en de ziektelast van de aandoening. Juist over het noemen van bepaalde waarden bestaan veel misverstanden, omdat mensen vaak denken dat alleen op basis van zo een waarde een besluit zou worden genomen. Een referentiewaarde is niet bedoeld als afkapwaarde voor een vergoedingsbesluit, maar om een uitgangspositie te bepalen.

4. Referentiewaarden

In het rapport 'Kosteneffectiviteit in de praktijk' besteden wij onder meer aandacht aan referentiewaarden. Om te kunnen zeggen of de kosteneffectiviteit van een behandeling gunstig of ongunstig is, hebben we immers een norm nodig. Ook Europees gezien worden er referentiewaarden gebruikt bleek uit de vragenlijst die wij hebben uitgezet bij de landen die deelnemen aan de MEDEV. Vier landen (Tsjechië, Polen, Slovenië en Hongarije) blijken een drempelwaarde te hanteren

voor kosteneffectiviteit, waarbij in een paar landen deze drempelwaarde zelfs in de wet is vastgelegd.

De referentiewaarden, die wij gaan hanteren, zijn gebaseerd op een combinatie van de kosten per gewonnen levensjaar en de ziektelast van de aandoening. Uit onderzoek naar de solidariteit in de zorg is gebleken dat we het als samenleving rechtvaardig vinden hogere kosten per QALY te accepteren wanneer het gaat over een ernstige ziekte. Sinds het RVZ rapport "rechtvaardige en duurzame zorg" in 2006 is verschenen, wordt in het maatschappelijk debat een range van 10.000 euro/QALY bij een lage ziektelast tot 80.000 euro per QALY bij een hoge ziektelast gebruikt. Voor dit moment neemt het Zorginstituut deze range en de onderbouwing daarvoor over. Mocht er aanleiding zijn de bedragen aan te passen, bijvoorbeeld op basis van (inter)nationaal onderzoek, is dat natuurlijk mogelijk. Omdat we te maken hebben met puntschattingen van zowel de kosteneffectiviteit als van de ziektelast hebben we de referentiewaarden onderverdeeld naar drie klassen.

Ziektelast	**Maximale meerkosten (€) per QALY**
Van 0,1 tot en met 0,4	Tot € 20.000 per QALY
Vanaf 0,41 tot en met 0,7	Tot € 50.000 per QALY
Vanaf 0,71 tot en met 1,0	Tot € 80.000 per QALY

Een referentiewaarde is niet bedoeld als afkapwaarde voor een vergoedingsbesluit, maar om een uitgangspositie te bepalen. Een ongunstige IKER kan een reden zijn voor een negatief advies wanneer er geen argumenten zijn om deze te accepteren. Het kan ook zo zijn dat een behandeling met een gunstige IKER tot een negatief advies leidt wanneer er sterkere argumenten zijn om de behandeling niet te vergoeden.

Meer informatie over de keuze van de referentiewaarden is opgenomen in het rapport 'Kosteneffectiviteit in de praktijk'.

5. Kostencategorieën die worden meegenomen

Er bestaat bij sommige partijen de indruk dat wij bepaalde opbrengsten van een behandeling niet meenemen bij de bepaling van de kosteneffectiviteit, bijvoorbeeld het feit dat iemand door gebruik van een interventie weer kan werken. Om die reden geven we hieronder weer welke kostencategorieën worden onderscheiden en welke kosten wij meenemen bij de bepaling van de kosteneffectiviteit (zie tabel 1).[21]

Tabel 1: De volgende kostencategorieën worden onderscheiden:

	Binnen de gezondheidszorg	**Buiten de gezondheidszorg**
Directe kosten	Medische kosten: o.a. verpleegdagen, verrichtingen, medicatie	Kosten voor activiteiten van personen met als doel zorgverlening
Indirecte kosten	Medische kosten gedurende de gewonnen levensjaren	Kosten voor arbeidsverzuim, productieverlies

[21] http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/overige-publicaties/1007-handleiding-voor-kostenonderzoek/1007-handleiding-voor-kostenonderzoek/Handleiding+voor+kostenonderzoek.pdf

- *Directe kosten binnen de gezondheidszorg:*

Deze kostencategorie omvat alle medische kosten die het gevolg zijn van de behandeling zelf, bijvoorbeeld de kosten van medicatie, diagnostiek, ziekenhuisopname, etc. Hiertoe behoren ook de kosten van de behandeling van bijwerkingen.

- *Directe kosten buiten de gezondheidszorg*:

Voorbeelden van directe kosten buiten de gezondheidszorg ten gevolge van een behandeling zijn de reiskosten van de patiënt, de tijd die een mantelzorger kwijt is aan de verlening van de zorg van een patiënt en de overige kosten die een mantelzorger maakt.

- *Indirecte kosten binnen de gezondheidszorg:*

Tot deze kostencategorie behoren alle medische kosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren als gevolg van de behandeling. De farmaco-economische richtlijnen geven aan dat deze kosten niet meegenomen moeten worden in de evaluatie.

- *Indirecte kosten buiten de gezondheidszorg:*

Hierbij gaat het voornamelijk om de kosten ten gevolge van productiviteitswinsten en -verliezen, dus de opbrengsten of kosten die optreden doordat mensen wel of niet meer kunnen werken. Het kan echter ook gaan om kosten in andere sectoren (bv. onderwijs).

Op dit moment legt het Zorginstituut de laatste hand aan de nieuwe kosteneffectiviteitsrichtlijn genaamd 'Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg'. Bovenstaande kostencategorieën krijgen daarbij een iets andere invulling, echter alle soorten kosten blijven betrokken bij de bepaling van de kosteneffectiviteit van een behandeling.

6. Marginale toetsing KE

Zoals hierboven reeds geconcludeerd vinden wij een kosteneffectiviteitsanalyse bij dure weesgeneesmiddelen gewenst. De vraag is of we ook kunnen volstaan met een minder uitgebreidere beoordeling van de kosteneffectiviteit, een marginale toetsing. We onderzoeken op welke wijze eenvoudiger een betrouwbare schatting gemaakt kan worden van de kosteneffectiviteit van een weesgeneesmiddel (waarbij op voorhand duidelijk is dat deze niet kosteneffectief zal zijn) en welke gegevens hiervoor door de fabrikant dienen te worden aangeleverd. Wij houden een kleine slag om de arm, voor het geval blijkt dat een marginale toetsing tot ongewenste neveneffecten leidt. Wij streven ernaar om de uitwerking van deze marginale toetsing te doen slagen, omdat dit zowel voor ons als de fabrikant leidt tot minder tijdsinvestering en kosten. Wij verwachten, indien gebleken is dat een marginale toetsing mogelijk is, in 2016 een procedure te publiceren voor marginale toetsingen van de kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen. Daarin zal ook opgenomen zijn welke informatie hiervoor door de fabrikanten dient te worden aangeleverd. We betrekken hierbij ook de vraag of in andere gevallen wellicht ook volstaan kan worden met een marginale toetsing.

Bestuurlijke reacties partijen

Nefarma

Nefarma is van mening dat een marginale toets op kosteneffectiviteit bij weesgeneesmiddelen van grote waarde kan zijn.

HollandBIO

HollandBIO is van mening dat bij de bepaling van de kosteneffectiviteit de inspanning van de fabrikant om gegevens te verstrekken voor dit criterium in

verhouding dient te staan tot de rol van dit pakketcriterium bij de besluitvorming. De 'Marginale toetsing', die aan het eind van bijlage 3b staat vermeld, kan daarin balans brengen. HollandBIO ziet de uitwerking van dit voornemen dan ook met interesse tegemoet.
Reactie Zorginstituut: De rol van het pakketcriterium kosteneffectiviteit weegt even zwaar als de andere drie pakketprincipes. We bekijken wel of er manieren zijn om de efficiëntie voor zowel de fabrikant als het Zorginstituut vergroot kan worden met behoud van voldoende kwaliteit van de kosteneffectiviteitsanalyse.

Bijlage 3c: Geneeskundige zorg of GVS

1. Geneeskundige zorg of GVS?

Opvallend in Nederland is dat sommige weesgeneesmiddelen in het GVS zijn opgenomen en andere weesgeneesmiddelen vallen onder de aanspraak 'geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden' (zie toelichting paragraaf 2.5.1. van het hoofdrapport).
We hebben de relevante partijen gevraagd onder welke te verzekeren prestatie weesgeneesmiddelen zouden moeten vallen. Het Zorginstituut is van mening dat de vanuit medisch inhoudelijk perspectief deze middelen thuishoren in de geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden.

Visie van partijen

- De apothekers waren van mening dat ze eigenlijk allen deel uit zouden moeten maken van de geneeskundige zorg, waarbij het er enigszins vanaf hangt hoe specialistische de aandoening dan wel behandeling is. De apothekers geven aan dat opname in de geneeskundige zorg een bijkomend voordeel heeft, omdat er in dat geval een prikkel ontstaat om doelmatig te werken. Deze prikkel bestaat niet op het moment deze middelen in het GVS zijn opgenomen.
- De industrie vindt dat dit afhankelijk zou moeten zijn van de indicatie en de wijze van toediening van het geneesmiddel. Voordeel van opname in het GVS is volgens de industrie dat patiënten de middelen bij iedere apotheek kunnen ophalen.
- Zorgverzekeraars vinden het vooral van belang dat er één uniform systeem komt voor alle weesgeneesmiddelen.

Een voordeel van de aanspraak 'geneeskundige zorg' is dat middelen 'automatisch' instromen[22] (indien het middel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk) en deze middelen dan snel toegankelijk kunnen zijn voor patiënten (er is immers geen wijziging in wet- en regelgeving nodig), mits de bekostiging niet tot problemen leidt. Echter, een gevolg van deze automatische instroom is dat er geen prikkel is voor de fabrikant om een dossier bij ons in te leveren. Het geneesmiddel wordt immers in de tussentijd vergoed. Daarnaast is het voor zorgverzekeraars en ziekenhuizen moeilijk te onderhandelen omdat de fabrikant een monopolypositie inneemt en er tegelijkertijd wel aanspraak bestaat op het betreffende weesgeneesmiddel. Ook het bureau prijsarrangementen geneesmiddelen van het ministerie van VWS start zijn onderhandeling pas, nadat wij geadviseerd hebben dat een financieel arrangement gewenst zou zijn. De praktijk leert echter dat een onderhandelingspositie minder gunstig is op het moment dat patiënten sinds enige tijd het weesgeneesmiddel al vergoed hebben gekregen. Het is gebleken dat het moeilijk is om een interventie uit het pakket te verwijderen (helemaal op grond van kosten of kosteneffectiviteit) op het moment dat patiënten al van de zorg gebruik maken. Een voordeel van opname van weesgeneesmiddelen in de extramurale farmaceutische zorg (GVS) is dat het niet automatisch instroomt in de basisverzekering. Eerst dienen wij een advies uit te brengen aan de minister en dient de minister een beslissing te nemen over het wel of niet vergoeden van het weesgeneesmiddel. De fabrikant ervaart op dat moment een prikkel om een dossier in te dienen. Ook bestaat er in dat geval een betere onderhandelingspositie voor het

[22] In de praktijk gaan zorgverzekeraars pas over tot vergoeding indien er een add-on is aangevraagd en het ziekenhuis (na onderhandeling met zorgverzekeraar) de bekostiging van het middel in de begroting van het jaar erop heeft meegenomen.

Bureau prijsarrangementen geneesmiddelen en zullen afspraken met partijen over gepast gebruik en registers mogelijk sneller van de grond komen. Een nadeel is dat het middel na goedkeuring door de EMA niet direct beschikbaar is voor de patiënt. Wij vinden het belangrijk dat een patiënt snel toegang kan hebben tot een nieuw weesgeneesmiddel, waardoor het opnemen van weesgeneesmiddelen in de geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden de voorkeur heeft. We hebben nagedacht over een systematiek waardoor er bij de fabrikant toch een prikkel ligt om zo spoedig mogelijk een dossier in te dienen. Een gedachte die bij ons is opgekomen is dat totdat de beoordeling/onderhandeling is afgerond het weesgeneesmiddel beschikbaar komt voor een bepaald percentage van de prijs, bijvoorbeeld 50%. Op het moment dat de beoordeling en onderhandeling tot een positief resultaat hebben geleid, komt het geneesmiddel beschikbaar voor het onderhandelde tarief. Hierdoor zal een prikkel ontstaan voor de fabrikant om tijdig een dossier in te dienen. Een mogelijk gevaar is dat fabrikanten hierom het middel niet in Nederland op de markt gaan brengen. De praktijk zal moeten uitwijzen of dit inderdaad het geval is, indien deze optie wordt gekozen. De minister van VWS heeft recent een andere mogelijkheid gebruikt om de automatische instroom van dure geneesmiddelen (tijdelijk) tegen te houden. Het dure geneesmiddel wordt tijdelijk in een 'sluis' geplaatst. In de tijd dat het dure geneesmiddel in de sluis zit, brengen wij advies over de pakketprincipes uit aan de minister. Wanneer de beoordeling is uitgevoerd, er waarborgen zijn voor gepast gebruik en er sprake is van een succesvolle prijsonderhandeling, besluit de minister over het alsnog opnemen van het dure geneesmiddel in de basisverzekering. Gedurende de tijd dat de behandeling in de 'sluis' is opgenomen zal het geneesmiddel beschikbaar zijn voor patiënten en artsen op rekening van de leverancier.

Bestuurlijke reacties partijen

Bogin

Een voordeel van opname in het GVS is dat het niet automatisch instroomt en het ook valt onder de reikwijdte van de Wet Geneesmiddelenprijzen (WGP). De overheid heeft zo meer controle over de prijs, vergoedingsstatus en een betere onderhandelingspositie. Wel moeten we er voor waken dat het geneesmiddel niet later ter beschikking komt voor patiënten. Bogin heeft de voorkeur voor één systeem voor intra- en extramurale farmaceutische zorg met de kenmerken die nu worden gehanteerd in het extramurale systeem.

Bijlage 3d: Weesgeneesmiddelen-arrangement

1. Inleiding

In deze bijlage geven we de visie van partijen weer op de instrumenten indicatiecommissie, start- en stopcriteria en register uit het 'weesgeneesmiddelen-arrangement'. Ook zijn de reacties verwerkt van de landen die hebben meegewerkt aan de verkorte vragenlijst zoals die is verzonden naar de MEDEV.

Bestuurlijke reacties partijen

Nefarma
Nefarma kan zich vinden in het principe van een weesgeneesmiddelen-arrangement.

HollandBIO
HollandBIO onderschrijft het belang van vastleggen van afspraken zoals die rondom een vergoedingsbeslissing worden gemaakt, zoals met het weesgeneesmiddelen-arrangement wordt beoogd.

2. Indicatiecommissies

De volgende vragen stonden centraal in de vragenlijst:

- Heeft een systeem met indicatiecommissies meerwaarde?
- Welke taken zou een dergelijke commissie in Nederland moeten krijgen?
- Wat zou de samenstelling van een dergelijke commissie moeten zijn?
- Wie stelt start- en stopcriteria vast?
- Welke informatie is nodig om te bepalen of een dosering naar boven of beneden kan worden aangepast?

Hieronder zijn de visies van partijen weergegeven zoals die gedurende het project zijn ingebracht.

2.1 Conclusie indicatiecommissies

Wij vinden het noodzakelijk dat er indicatiecommissies ingesteld worden voor weesgeneesmiddelen met het label 'hoog risico' waarbij niet van tevoren vaststaat bij welke patiënten het gewenste effect optreedt. Wij vinden het adviseren van de behandelend arts, patiënt en zijn/haar zorgverzekeraars over de waarde van de behandeling voor de individuele patiënt de primaire taak van een indicatiecommissie. Bij de samenstelling van indicatiecommissie dient er sprake te zijn van een goede verhouding tussen expertise en onafhankelijkheid. We zullen het betreffende expertisecentrum vragen om hiervoor gezamenlijk met de beroepsgroep en de patiëntenvereniging een voorstel te doen.

Uit de analyse van MEDEV-landen is gebleken dat alleen België een systeem van indicatiecommissies kent. In enkele landen kent men wel een autorisatie procedures die elke patiënt dient te doorlopen.

Hieronder geven we achtereenvolgens de visie van partijen weer op de volgende vier aspecten: nut en noodzaak indicatiecommissies, taken indicatiecommissies, en de samenstelling van de indicatiecommissies.

2.1.1 Nut en noodzaak indicatiecommissies

Visie van partijen

De visies van partijen lopen uiteen met betrekking tot het wel of niet instellen van indicatiecommissies.

- Patiëntenverenigingen hebben aangegeven sceptisch te zijn met betrekking tot het instellen van indicatiecommissies. Als er een dergelijk systeem komt, zou een expertisecentrum een dergelijke commissie moeten oprichten.
- De specialisten staan niet negatief over tegen de oprichting van commissies per ziektebeeld. Zij zijn van mening dat de toepassing van dure geneesmiddelen niet afhankelijk mag zijn van de mening van een solitair werkende professional. Door een indicatiecommissie kunnen gedeelde besluiten worden genomen met de inbreng van verschillende betrokken specialisten. Ten tweede is volgens de medisch-specialisten gestandaardiseerde verslaglegging en evaluatie van essentieel belang. Hiermee wordt meer kennis over het ziektebeeld en over de effecten van het weesgeneesmiddel verworven.
- De industrie geeft aan dat een dergelijk systeem ook risico's met zich meebrengt zoals capaciteitsproblemen (en daardoor vertragingen) en het in twijfel stellen van de behandelcapaciteit (kennis en kunde) van de primaire behandelaar. De industrie vraagt zich ook af wat we allemaal gaan optuigen voor middelen die niet veel gebruikt worden.
- Zorgverzekeraars achten een indicatiecommissie nuttig, zeker in de beginfase.

2.1.2 Taken indicatiecommissie

Visie van partijen

Tijdens de gesprekken met de relevante partijen kwamen eigenlijk steeds dezelfde taken voor de indicatiecommissie naar voren. Visies van partijen:
- een advies uitbrengen over het wel of niet (blijven) behandelen of onder voorbehoud (blijven) behandelen van patiënten met een bepaald weesgeneesmiddel. Dit advies zal de indicatiecommissie uitbrengen aan de behandelend arts, patiënt en zijn of haar zorgverzekeraar. Patiëntenverenigingen zouden graag zien dat een uitspraak van een indicatiecommissie bindend is.
- het (her)formuleren en evalueren van start- en stopcriteria;
- het opstellen van (internationale) richtlijnen;
- het rapporteren van zijn bevindingen (geanonimiseerd) aan de zorgverzekeraars, patiëntenverenigingen en het Zorginstituut.

Hieronder geven voor een aantal taken nog de visie weer van een enkele partij:
- Een patiëntenvereniging heeft aangegeven graag te willen zien dat de mening van de indicatiecommissie bindend is. In de Nederlandse wet- en regelgeving is het zo georganiseerd dat de zorgverzekeraars toetsen of een behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en of een individuele verzekerde redelijkerwijs op deze zorg is aangewezen. Een uitspraak van een indicatiecommissie kan met de huidige wet- en regelgeving daarom niet bindend zijn, maar weeft wel zwaar voor een zorgverzekeraar. Zorgverzekeraars hebben aangegeven dat indien zij vertrouwen hebben in het handelen van een indicatiecommissie, zij het advies van een indicatiecommissie zullen opvolgen. Echter, indien zij het gevoel hebben dat een indicatiecommissie niet goed functioneert, kunnen zij een machtiging vereisen en zelf toetsen of een verzekerde redelijkerwijs is aangewezen op de betreffende behandeling. Zij

kunnen dan eventueel onderbouwd afwijken van het oordeel van een indicatiecommissie. Een verzekerde kan hiertegen in beroep gaan, waarna de rechtbank of de Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) een uitspraak zal doen. Wij zijn dan ook van mening dat de indicatiecommissie een adviserende rol heeft aan onder andere zorgverzekeraars voor wat betreft het wel of niet gaan of blijven vergoeden van een weesgeneesmiddel. Wij zijn van mening dat het geen meerwaarde heeft om specifiek voor de weesgeneesmiddelen deze taak van de zorgverzekeraars in de wet- en regelgeving aan te passen.

- Een indicatiecommissie heeft daarnaast een taak om in samenwerking met het expertisecentrum start- en stopcriteria te evalueren en herformuleren. Patiëntenverenigingen hebben aangegeven betrokken te willen zijn bij het evalueren en herformuleren van start- en stopcriteria. Wij kunnen ons hierin vinden, maar zijn van mening dat de beroepsgroep hiervoor primair verantwoordelijk is. Uiteraard is het van belang dat de beroepsgroep naast de (inter)nationale beschikbare gegevens ook de relevante partijen betrekken. Idealiter vindt er internationaal afstemming plaats over start- en stopcriteria en doseringen, zeker in geval van zeer zeldzame aandoeningen.
- Patiëntenverenigingen hebben aangegeven het ook op prijs te stellen deze rapportage te ontvangen.

Bestuurlijke reacties partijen

NVK
De NVK vraagt zich af hoe dwingend dit advies van de indicatiecommissie is en welke bevoegdheden de commissie heeft en of er sprake is van een bindend advies met een bezwaarprocedure.
Reactie Zorginstituut: We hebben dit punt in het hoofdrapport verduidelijkt. In bovenstaand kader was al aandacht besteed aan dit punt.

Nefarma

- Ten aanzien van de rol van de indicatiecommissie ziet Nefarma meer in het versterken van overleg tussen expertisecentra (in verschillende landen), wat kan leiden tot meer kennis en een betere (en kosteneffectievere) behandeling voor patiënten.
- Uit het conceptrapport blijkt niet of het Zorginstituut voorstander is van dergelijke expertcommissies op het niveau van een geneesmiddel of van een zeldzame aandoening.
- Nefarma ziet een belangrijke rol voor de expertgroepen bij het vaststellen van klinische relevante uitkomstmaten, opstellen van behandelrichtlijnen en het aanpassen van behandelprotocollen.

Reactie Zorginstituut:
Op basis van de reacties heeft het Zorginstituut besloten slechts één taak te beleggen bij de indicatiecommissie. De overige taken liggen primair meer bij de beroepsgroep. Uiteraard is het van belang dat de beroepsgroep bij de uitvoering van die drie taken de patiëntenvereniging, zorgverzekeraars, het expertisecentrum en de indicatiecommissie betrekt.

- Het Zorginstituut ziet een rol voor het expertisecentrum in het versterken van overleg tussen de expertisecentra in de verschillende landen om zo tot meer kennis en betere behandeling te komen. Zoals in paragraaf 2.5.3. al is verwoord is één van de vereisten waaraan een expertisecentrum moet voldoen het onderhouden van contacten op nationaal en Europees niveau. Wij vinden dit dan ook meer een taak van een expertisecentrum dan van een indicatiecommissie.
- Indicatiecommissies zijn waar mogelijk niet op het niveau van het

geneesmiddel, maar op het niveau van een groep van vergelijkbare zeldzame aandoeningen.
- Het Zorginstituut vindt dat een indicatiecommissie een belangrijke rol speelt bij het ondersteunen van de beroepsgroep bij het opstellen van behandelprotocollen, richtlijnen en start- en stopcriteria. De beroepsgroep is hiervoor echter primair verantwoordelijk en dient hierbij de relevante partijen zoals de patiëntenverenigingen te betrekken. Het vaststellen van de klinisch relevante uitkomstmaten is van belang voor de start van de beoordeling (of eigenlijk al voor de start van de klinische studies). Op dat moment is een indicatiecommissie nog niet ingericht. Het Zorginstituut betrekt de relevante partijen bij de keuze van de klinisch relevante uitkomstmaten.

Nefarma
- Nefarma vindt het niet juist dat een indicatiecommissie een (bindende) uitspraak kan doen over de behandeling van individuele patiënten.
- Nefarma vreest dat het gebruik van indicatiecommissies kan leiden tot onzekerheid bij patiënten, aantasting van de autonome beslisbevoegdheid van een arts en onnodige vertragingen in de besluitvorming.
- Daarbij kan invoering van het voorstel van het Zorginstituut leiden tot het ontstaan van een administratieve lastendruk (door rapportageverplichtingen) die vooral kostenverhogend werkt en weinig toegevoegde waarde kent.
- Ook leidt de instelling van een indicatiecommissie tot een extra hindernis.
- Het is onduidelijk in het rapport of de door u gewenste indicatiecommissie alleen wordt opgericht als er een beoordeling is gedaan die daar aanleiding toe geeft. Wat als er geen beoordeling is gedaan? Als er ook een indicatiecommissie wordt ingesteld dan neemt deze commissie impliciet dus pakketbeslissingen; zij zouden dan per individuele patiënt op de stoel van ZIN gaan zitten en kunnen besluiten dat een individuele patiënt geen toegang krijgt terwijl er een open instroom is voor intramurale middelen. Dat zou niet wenselijk zijn, aldus Nefarma.

Reactie Zorginstituut:
- Zoals bij andere reacties al aangeven doet de indicatiecommissie geen bindende uitspraken.
- De vrees van Nefarma over onzekerheid bij patiënten en de aantasting van de autonome beslisbevoegdheid van de arts en de onnodige vertraging, deel het Zorginstituut niet. Ook de artsen hebben in hun reactie niet aangegeven dat ze zich aangetast voelen in hun autonome beslisbevoegdheid. Ook hebben patiëntenverenigingen niet aangegeven dat dit tot onzekerheid van patiënten leidt. Daarnaast is het bij veel meer behandelingen gebruikelijk dat gewacht moet worden totdat de patiënt is besproken in bijvoorbeeld een multidisciplinair team. Doordat het niet noodzakelijk is dat een indicatiecommissie fysiek bijeenkomt, verwachten wij niet dat dit tot onnodige vertragingen gaat leiden.
- De administratieve lastendruk voor beroepsgroepen en expertisecentra neemt toe, echter we stemmen gezamenlijk af over welke minimale dataset gerapporteerd dient te worden. Daarnaast zijn de gegevens die verzameld worden grotendeels ook noodzakelijk voor het uitvoeren van hun taak als expertisecentrum/beroepsgroep.
- Het Zorginstituut ziet een indicatiecommissie niet als extra hindernis. Sommige expertisecentra werken al met vergelijkbare indicatiecommissies.
- Als er geen beoordeling is gedaan, betekent dit niet per definitie dat het weesgeneesmiddel te verzekeren zorg betreft. Indien het weesgeneesmiddel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, is het niet per definitie zo dat alle patiënten er redelijkerwijs op zijn aangewezen (artikel 2.1, derde lid, Besluit zorgverzekering). De zorgverzekeraar kan in het individuele geval oordelen of er wel of geen aanspraak bestaat. Het Zorginstituut kan zich

voorstellen dat voor bepaalde zeldzame aandoeningen ook indicatiecommissies ontstaan of wordt aangesloten bij een bestaande indicatiecommissie ondanks dat het Zorginstituut geen weesgeneesmiddelen-arrangement heeft afgesloten. Deze commissie adviseert dan eveneens de behandelend arts, patiënt en zorgverzekeraar over het wel of niet starten dan wel stoppen van een behandeling op individueel niveau (redelijkerwijs aangewezen op). Dit is wat anders dan een pakketbeslissing. Uiteindelijk oordeelt de zorgverzekeraar.

HollandBIO:

- HollandBIO stelt voor om de indicatiecommissie een expertcommissie te noemen. De reden daarvoor is dat dit beter weergeeft wat de voornaamste taken van zo'n commissie zijn. Volgens HollandBIO is de voornaamste taak om, in nauwe samenwerking met het expertisecentrum, de beroepsgroep te ondersteunen bij het opstellen van (inter)nationale behandelprotocollen en richtlijnen en start- en stopcriteria te evalueren en indien nodig te herformuleren. De benaming indicatiecommissie lijkt met name te verwijzen naar de adviserende rol in de afweging over de behandeling van individuele patiënten. Dat zou volgens HollandBIO niet de primaire taak van zo'n commissie moeten zijn.
- Rondom die advisering dient vooraf goed vastgelegd te worden hoe ver de verantwoordelijkheid van de commissie gaat. De uiteindelijke beslissing of een patiënt met een zeldzame ziekte behandeld wordt met een weesgeneesmiddel ligt volgens HollandBIO bij de behandeld arts in samenspraak met de patiënt.
- Er mag in ieder geval geen sprake zijn van tijdsvertraging in de aanvang van de behandeling. Ook de organisatie en samenstelling van de indicatiecommissie moet niet ingewikkelder worden gemaakt dan nodig. Wij kunnen ons situaties voorstellen waarbij de indicatiecommissie geheel binnen een bestaand expertisecentrum georganiseerd kan worden. HollandBIO denkt wel dat besluitvorming over de behandeling van individuele patiënten gebaat is bij het functioneren van een multidisciplinaire commissie binnen een expertisecentrum. Daarvan bestaan reeds succesvolle praktijkvoorbeelden.

Reactie Zorginstituut:

- Wij delen uw mening niet met betrekking tot de benaming van de commissie en de voornaamste taken. De primaire taak van de commissie is het adviseren over het starten en stoppen van een behandeling bij een individuele patiënt. Het rapport is op dit punt verduidelijkt. Daarnaast geeft de naam 'expertcommissie' de indruk dat alle leden expert zijn, echter de commissies zullen samengesteld zijn uit enkele experts en enkele onafhankelijk deskundigen.
- De indicatiecommissie geeft zowel aan de behandelend arts als de zorgverzekeraar het advies, een behandelend arts zal met goede argumenten moeten komen richting de zorgverzekeraar om af te wijken van het advies van de indicatiecommissie.
- Wij zijn er eveneens voorstander van om het praktisch uitvoerbaar te houden. Per indicatiecommissie dient gezocht te worden naar een evenwichtige samenstelling, waarbij wij van mening zijn de onafhankelijkheid mogelijk onvoldoende geborgd is als alle leden uit dezelfde instelling afkomstig zijn.

Patiëntenverenigingen[18]

De patiëntenverenigingen adviseren de taakstelling van de indicatiecommissie ruim te omschrijven. Zij denken daarbij met name aan de mogelijkheid ook adviezen uit te brengen betreffende het gebruik van (off-label) medicatie bij (complicaties van) de behandeling. In de inleiding verwijst het Zorginstituut naar het Nationaal Plan Zeldzame Ziekten (NPZZ) en de aanbeveling om te zorgen voor een consistent beleid ten aanzien van aanspraak en vergoeding van weesgeneesmiddelen. Graag verwijzen de patiëntenverenigingen dan ook naar aanbeveling 4.3.3.3 uit het NPZZ:

Noodzakelijk is onderzoek en dataverzameling ten aanzien van de off-label toepassing van geneesmiddelen bij zeldzame ziekten, zodat ze – na positief advies van CVZ- kunnen worden vergoed. Het off-label gebruik van geneesmiddelen is een knelpunt dat ook genoemd wordt in reacties van FMS en UMC's op het recente NZA onderzoek naar de toegankelijkheid en betaalbaarheid van geneesmiddelen in de medisch specialistische zorg.
Reactie Zorginstituut: Het Zorginstituut vindt het eveneens gewenst dat er onderzoek en dataverzameling plaatsvindt ten aanzien van off-label toepassing van geneesmiddelen. Het Zorginstituut wijst erop dat een positief advies van het Zorginstituut niet noodzakelijk is. Het Zorginstituut vindt de primaire taak van de indicatiecommissie het adviseren over het wel of niet starten dan wel stoppen van een behandeling bij een individuele patiënt.

2.1.3 Samenstelling indicatiecommissie

Visies van partijen

- Op de vraag of er iemand uit de patiëntenvereniging in de indicatiecommissie zou moeten zitten, zijn de partijen eenduidig van mening dat dit niet noodzakelijk is indien individuele dossiers van patiënten worden besproken. Graag zouden patiëntenverenigingen wel betrokken zijn bij het opstellen van start- en stopcriteria en (inter)nationale behandelprotocollen en richtlijnen.
- De visies zijn verdeeld of er iemand namens de zorgverzekeraars zitting zou moeten hebben in een dergelijke commissie. De zorgverzekeraars geven aan dat zij het in principe niet noodzakelijk vinden om deel uit te maken van een dergelijke commissie, mits er een goede verhouding bestaat tussen expertise en onafhankelijkheid en de commissie goed functioneert. Het Zorginstituut kan zich vinden in het standpunt van zorgverzekeraars, dat deelname van zorgverzekeraars in de commissie niet noodzakelijk is op het moment dat er een goede verhouding bestaat tussen expertise en onafhankelijkheid en de commissie goed functioneert.
- De specialisten zijn van mening dat een commissie zou moeten bestaan uit een expert-team (gevormd door behandelaren van het ziektebeeld), een afgevaardigde van de verzekeraars of iemand van het Zorginstituut en een onafhankelijk arts/ziekenhuisapotheker, bijvoorbeeld een klinisch-farmacoloog.

Bestuurlijke reacties partijen

Nefarma
Nefarma vindt de borging van de betrokkenheid van patiëntenverenigingen bij de indicatiecommissies belangrijk, in verband met hun gewenste betrokkenheid bij totstandkoming van richtlijnen en behandelprotocollen en de ontwikkeling van start- en stopcriteria. Wanneer het niet de primaire taak is van een indicatiecommissie (oftewel expertcommissie) om te adviseren en oordelen over de behandeling van individuele patiënten is dit ook mogelijk.
Reactie Zorginstituut: Zoals hierboven al aangegeven hebben we de taak van de indicatiecommissie beperkt tot één. De overige taken zijn primair belegd bij de beroepsgroep en dienen in samenwerking met het expertisecentrum, patiëntenvereniging, indicatiecommissie en zorgverzekeraars uitgevoerd te worden. Door deze splitsing van taken is het niet nodig dat patiënten deel uitmaken van een indicatiecommissie.

KNMP
Vanwege de impact en betrokkenheid van apothekers over het gehele

zorgcontinuüm neemt de KNMP graag deel aan de activiteiten en commissies die centraal worden ingesteld. Ook in het opstellen en bewaken van start- en stopcriteria zien wij een bijdrage van apothekers.
Reactie Zorginstituut: Wij zijn van mening dat naast ziekenhuisapothekers ook openbaar apothekers goed de rol als onafhankelijk deskundige zouden kunnen vervullen bij een indicatiecommissie. Wij maken dan ook graag gebruik van dit aanbod.

Patiëntenverenigingen[18]
De patiëntenverengingen hadden in eerste instantie aangegeven geen deel te willen uitmaken van een indicatiecommissie, maar zijn in hun definitieve reactie terugkomen op dit besluit. Ze hebben de taken van de indicatiecommissie nogmaals in ogenschouw genomen, en vinden dat een patiëntvertegenwoordiger lid dient te zijn. Patiëntenverenigingen geven aan betrokken te willen worden bij de totstandkoming van richtlijnen en behandelprotocollen en de ontwikkeling van start- en stopcriteria. Ook ontvangen zij graag een afschrift van de jaarlijkse bevindingen van de indicatiecommissie. Uit de tekst van de inspreker (namens de patiëntenverenigingen) tijdens de ACP bleek dat de meeste patiëntenverenigingen toch ook onderdeel willen uitmaken van de indicatiecommissie op het moment dat er individuele casussen van patiënten worden besproken.
Reactie Zorginstituut:
Het Zorginstituut vindt het ook gewenst dat patiënten betrokken worden bij de totstandkoming van behandelprotocollen, richtlijnen en start- en stopcriteria. Ook uit de reactie van de Federatie van Medisch Specialisten (FMS) blijkt dat zij intensieve samenwerking met patiënten van groot belang vinden. Wij verwachten van de beroepsgroep dat zij de patiëntenvereniging betrekken bij deze taken. Het Zorginstituut acht het niet gewenst dat een afgevaardigde namens de patiëntenvereniging deelneemt aan de indicatiecommissie waar individuele patiënten worden besproken. Zowel de ACP als het Zorginstituut vindt dit een overleg van professionals.

NVZ
In de voorstellen spelen onafhankelijke indicatiecommissies een belangrijke rol. Het is belangrijk om nu ook vast na te denken over de bekostiging van deze commissies. Voor draagvlak en medewerking van instellingen en medisch specialisten is het daarnaast van belang om de administratieve lasten van de voorgestelde werkwijze beperkt te houden. Tevens wil de NVZ benadrukken dat bij de samenstelling van de commissie(s) nadrukkelijk naar eventuele belangenverstrengeling wordt gekeken. Op het gebied van zeldzame aandoeningen zijn vaak maar enkele medisch inhoudelijke experts werkzaam in Nederland die vaak ook onderzoek doen naar de aandoening en de behandeling daarvan. Met betrekking tot de werkwijze van de indicatiecommissie: gesteld wordt dat niet elke patiënt besproken hoeft te worden. De NVZ vraagt zich af wat dan de criteria zijn voor het al dan niet bespreken van een patiënt in de commissie?
Reactie Zorginstituut: Dergelijke criteria zullen per weesgeneesmiddel verschillen. Bij het weesgeneesmiddel pirfenidon hebben we bijvoorbeeld afgesproken dat als er sprake is van een bepaalde afname in FVC-waarde er twijfel bestaat of de behandeling bij die patiënt wel effectief is. Deze gevallen worden allen in de indicatiecommissie besproken. Het Zorginstituut is van mening dat de bekostiging van deze commissies op dezelfde wijze dient plaats te vinden zoals dit nu ook gebeurt bij de overleggen van de multidisciplinaire teams.

3. Start- en stopcriteria

De volgende vragen stonden centraal bij het onderwerp start- en stopcriteria:

- Welke informatie is nodig voor het definiëren van start- en stopcriteria?
- Wie stelt start- en stopcriteria vast?
- Welke informatie is nodig om te bepalen of een dosering naar boven of beneden kan worden aangepast?

3.1 Conclusie start- stopcriteria

Na overleg met partijen legt het Zorginstituut vast welke start- en stopcriteria een indicatiecommissie of behandeld arts en zorgverzekeraar dienen te gaan hanteren. Deze start- en stopcriteria zijn medisch-inhoudelijk van aard en zo objectief als mogelijk geformuleerd. Zoals beschreven is het de taak van de beroepsgroep (in samenwerking met het expertisecentrum, indicatiecommissie en de patiëntenvereniging) om minimaal jaarlijks te evalueren of start- en stopcriteria dienen te worden aangepast op basis van wetenschappelijke literatuur en gegevens uit het register. Onderdeel van start- stopcriteria kan ook aanpassing van de dosering van het weesgeneesmiddel zijn.

Uit analyse van de MEDEV-landen is gebleken dat in vijf van de acht landen die gereageerd hebben start- en stopcriteria opgesteld worden door een centraal orgaan voor vergoeding van weesgeneesmiddelen. In de andere landen worden in de meeste gevallen klinische richtlijnen opgesteld door de specialisten.

Visie van partijen

- De patiëntenverenigingen zijn van mening dat een onafhankelijke indicatiecommissie start en stopcriteria zou moeten opstellen op basis van (wetenschappelijke) studies en ervaring.
- Apothekers vinden dat deze taak ligt bij de specialisten. Discussie over start- en stopcriteria zou niet in de spreekkamer gevoerd moeten worden.
- De industrie heeft aangegeven dat start- en stopcriteria onderdeel dienen te zijn van een richtlijn en internationaal bepaald dienen te worden.
- De eerste set van start- en stopcriteria dient opgesteld te worden door deskundigen vanuit de wetenschappelijke tak van de fabrikant (scientific advisory board) en de artsen samen, vindt de industrie.
- De industrie vindt dat de uiteindelijke beslissing in een individueel geval ligt bij de behandelend arts en niet bij een indicatiecommissie zou moeten liggen.
- Zorgverzekeraars hebben aangegeven artsen te willen ondersteunen bij ontwikkeling van start- en stopcriteria. Zorgverzekeraars beschikken over veel data die hierbij kunnen helpen.
- Zorgverzekeraars zijn van mening dat patiënten op dit moment alleen maar rechten hebben, maar geen plichten. Dit willen zorgverzekeraars graag anders zien. Zorgverzekeraars willen graag een overeenkomst sluiten met de patiënt. U krijgt van ons deze dure behandeling, maar wij verwachten van u dat u stopt met roken, leefstijl verandert, meewerkt aan dataverzameling etc. Indien patiënten zich niet aan deze afspraken houden, stopt de vergoeding van de dure behandeling.

Bestuurlijke reacties partijen

Nefarma

Nefarma is van mening dat een patiënt te allen tijde recht heeft op een passende en

effectieve behandeling. Dat betekent onder meer geen over- of onderbehandeling. Start- en stopcriteria kunnen daar een rol bij spelen maar zijn zeker niet de enige manier om de behandeling verder te verbeteren. Daarbij vraagt Nefarma zich af wanneer het Zorginstituut deze criteria wil vaststellen: een belangrijk moment daarvoor is de inventariserende startbijeenkomst. Daarnaast moet er ook voldoende ruimte zijn om ervaringen uit de dagelijkse praktijk (van zowel behandelaren als patiënten) en uit binnen- en buitenland te kunnen meenemen in de verdere ontwikkeling van start- en stopcriteria. Tussentijdse evaluatiemomenten waar het mogelijk is deze criteria te herzien/aan te passen kunnen dan ook waardevol zijn.
Reactie Zorginstituut: Het Zorginstituut vraagt tijdens de startbijeenkomst de relevante partijen een voorstel te doen voor start- en stopcriteria. Op basis van dit voorstel/ deze voorstellen, de wetenschappelijke literatuur, richtlijnen en standpunten van (inter)nationale beroepsgroepen of HTA-organisaties en eventueel nader overleg tussen Zorginstituut en de relevante partijen legt het Zorginstituut de start- en stopcriteria aan het einde van de beoordeling vast. Jaarlijks vragen we de beroepsgroep in samenwerking met de relevante partijen de start- en stopcriteria te evalueren. Indien er gegevens beschikbaar zijn op basis waarvan de start- en stopcriteria eerder aangepast dienen te worden, kan hiertoe een onderbouwd voorstel worden gedaan.

HollandBIO:
HollandBIO vraagt zich af of start- en stopcriteria al voldoende onderbouwd kunnen worden op het moment van besluitvorming over de vergoeding. Het is juist van belang dat ervaringen met de toepassing van een middel in de dagelijkse praktijk, inclusief ervaringen van patiënten zelf, wordt betrokken.
Reactie Zorginstituut: De eerste set van start- en stopcriteria kan worden geformuleerd op basis van de (wetenschappelijke) publicatie en de rapportage van de EMA. Mochten gegevens uit (inter)nationale registers of nieuwe (wetenschappelijke) publicaties aanleiding geven om de start- en stopcriteria aan te passen, kan de indicatiecommissie hiervoor een onderbouwd voorstel doen.

ZN
ZN vindt het belangrijk dat er duidelijke start- en stopcriteria voor een behandeling worden ontwikkeld. De stopcriteria dienen op voorhand duidelijk gecommuniceerd te worden aan patiënten.
Reactie Zorginstituut: Het Zorginstituut deelt deze mening en ziet het als een verantwoordelijkheid van de behandelend arts om de patiënt op de hoogte te brengen dat van de geldende stopcriteria.

Patiëntenverenigingen[18]
De patiëntenverenigingen zijn van mening dat indien er met spoed een middel ingezet moet worden bij een bepaalde patiënt, deze criteria niet vertragend dienen te werken, met gezondheidsschade tot gevolg. Het advies van de patiëntenverenigingen is om in het rapport op te nemen dat hierover vooraf goede afspraken dienen te worden gemaakt. Deze start- en stopcriteria dienen ook inzichtelijk te zijn voor alle belanghebbenden.
Reactie Zorginstituut: Het Zorginstituut deelt deze mening. Per middel dient gekeken te worden wat medisch inhoudelijk wenselijk is en praktisch haalbaar. De start- en stopcriteria zullen daarnaast inzichtelijk zijn voor alle belanghebbenden.

4. Registers

Registers kunnen met verschillende doelstellingen worden ingezet, bijvoorbeeld:
- het in beeld brengen van het natuurlijk beloop (progressie, kwaliteit van leven et cetera) van een ziekte om op deze manier de zorg voor de patiënt te

verbeteren;
- het in kaart brengen van bijwerkingen van geneesmiddelen;
- het in kaart brengen van effecten van off-label toepassingen van (wees)geneesmiddelen;
- inzicht geven van het effect van een (nieuwe) behandeling in de praktijk op klinische uitkomstmaten en kwaliteit van leven;
- in kaart brengen van het zorggebruik van patiënten, bijvoorbeeld voor het kunnen bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling;
- inzicht krijgen in de doelmatigheid van een behandeling (bijvoorbeeld effect aanpassing dosering);
- als monitor of gepast gebruik afspraken worden nagekomen;
- het kunnen delen van data met andere specialisten;
- inzicht krijgen in de verschillende variabelen die een rol spelen bij een aandoening;
- inzicht krijgen in mogelijke subgroepen (ontwikkeling start- en stopcriteria) relevant voor behandeling;
- het geven en krijgen van spiegelinformatie van de deelnemende centra;
- verbetering kwaliteit van zorg.

Er zijn waarschijnlijk nog meer doelstellingen te bedenken en enkele doelen uit bovenstaande lijst overlappen elkaar in meer of mindere mate.

De belangrijkste vragen uit de vragenlijst over registers zijn:
- Wanneer is het opzetten van een register van belang/zinvol?
- Wie zou verantwoordelijk moeten zijn voor het uitvoeren/opzetten van een register?

4.1 Conclusie registers
Het Zorginstituut vindt de volgende uitgangspunten voor registers van belang:
- een register dient ziektespecifiek[23] te zijn;
- een register dient onafhankelijk te zijn;
- een register dient bij voorkeur Europees opgezet (zeker bij ultra-weesindicaties);
- een register dient zo eenvoudig als mogelijk te zijn (geen overbodige vragenlijsten of metingen, waardoor de kans groot is dat het register niet of onvoldoende wordt gevuld);
- Specialisten en het Zorginstituut dienen toegang tot ruwe data.

Wij vinden het van belang dat expertisecentra data gaan verzamelen voor de volgende doelen:
- verkrijgen van gegevens over de (kosten)effectiviteit van de behandeling in de praktijk, bijvoorbeeld voor het formuleren van start- en stopcriteria en het optimaliseren van de dosering;
- monitoren van het gebruik van het weesgeneesmiddel in de praktijk.

Per weesgeneesmiddel bepalen we in overleg met partijen of en in welke vorm een register van waarde is. In het weesgeneesmiddelen-arrangement maken we met de beroepsgroep afspraken over welke gegevens (zowel inhoudelijk als procedureel) terugkoppeling gewenst is. Deze terugkoppeling beperken we zoveel als mogelijk.

Veel Europese landen die onze vragenlijst hebben ingevuld hebben aangegeven dat zij registers en/of aanvullend onderzoek verplicht stellen om een vergoedingsstatus te kunnen behouden. Slechts in drie landen gebeurt dit niet of zelden.

[23] Met ziektespecifiek bedoelen we dat niet alleen patiënten die met een bepaald geneesmiddel worden behandeld in het register worden opgenomen, maar alle patiënten. Dus ook de patiënten die niet behandeld worden of behandeld worden met een ander geneesmiddel.

Visie van partijen

- Patiëntenverenigingen zijn van mening dat registers vanuit het publieke domein opgezet zouden moeten worden. Daarnaast zou veel meer Europees samengewerkt moeten worden.
- Ziekenhuizen geven aan dat zonder structurele financiering het opzetten en onderhouden van een register vrijwel onmogelijk is. De ziekenhuizen vinden eigenlijk dat registers volledig vanuit de industrie betaald zouden moeten worden. Echter, dan dient er volgens de ziekenhuizen wel een strikte scheiding tussen inhoud en bekostiging te zijn.
- Apothekers zijn van mening dat het opzetten van een register altijd zinvol is, maar dat er wel gestreefd moet worden naar meer eenheid. In geval van kleine indicaties zou er meer Europese samenwerking moeten komen. De apothekers zijn van mening dat de beroepsgroep mede verantwoordelijk is voor opzetten/uitvoeren van een register.
- De industrie is ook een voorstander van Europese samenwerking in geval van registers.
- Ook zorgverzekeraars vinden registers belangrijk. Maar registers moeten volgens de zorgverzekeraars wel aan de volgende eisen voldoen:
  * liefst vanuit EMA gecoördineerd (één uniform register zodat alle landen dezelfde dingen meten op dezelfde manier);
  * er dienen voldoende patiënten in te zitten (of te komen);
  * register dient onafhankelijk te zijn;
  * uit het register dienen niet alleen start- maar ook stopcriteria te worden geformuleerd.

  Zorgverzekeraars willen graag de eis gaan stellen dat er alleen vergoeding van een duur weesgeneesmiddel bestaat indien het register is ingevuld. Daarnaast zouden zorgverzekeraars graag zien dat patiënten niet alleen rechten hebben maar ook plichten. Zorgverzekeraars zouden graag een overeenkomst sluiten met de patiënt waarin is opgenomen dat zij de dure behandeling krijgen, maar dat ze bijvoorbeeld hun leefstijl moeten aanpassen en moeten meewerken aan het verkrijgen van meer informatie over de aandoening (evaluatiemetingen/invullen van vragenlijsten).
- De apothekers vinden dat de beroepsgroep primair verantwoordelijk is.

We delen de mening van zorgverzekeraars dat patiënten niet alleen rechten hebben, maar ook plichten. We gaan er vanuit dat patiënten bereid zijn mee te werken aan de uitvoering van deze instrumenten in de praktijk en hun verantwoordelijkheid nemen. Op dit moment zien wij daarom af van een wettelijke verankering van de plichten van patiënten zoals de zorgverzekeraar dat graag zou zien. Alle partijen zijn er immers gezamenlijk verantwoordelijk voor dat nu en in de toekomst alle weesgeneesmiddelen beschikbaar en betaalbaar blijven voor alle patiënten met een zeldzame aandoening. Mocht in de toekomst blijken dat de bereidheid van patiënten onvoldoende is, zullen we het wettelijk verankeren hiervan heroverwegen.

Bestuurlijke reacties partijen

ZN

Volgens ZN moet er in Europees verband een verplichting komen dat patiënten meewerken aan een register, willen we na enige tijd voldoende gegevens kunnen verzamelen over de effectiviteit van een weesgeneesmiddel in de praktijk.
Ook zouden registers per indicatie moeten worden opgezet en niet per

geneesmiddelen, alleen dan kunnen geneesmiddelen per indicatie onderling vergeleken worden.

HollandBIO

- HollandBIO is van mening dat voor het evalueren van het gebruik van het weesgeneesmiddel in de praktijk en het rapporteren van bevindingen, de betrokkenheid van de fabrikant van toegevoegde waarde is onder meer vanwege hun betrokkenheid bij de registers.
- Daarnaast geeft HollandBIO aan dat brede, op indicatie gerichte, (Europese) registers van belang voor kwaliteitsverbetering en het in beeld brengen van de doeltreffende toepassing van weesgeneesmiddelen. Dit vraagt om publiek-private-samenwerking.
- De indicatiecommissies kunnen hun kennis en ervaring inzetten bij de ontwikkeling en uitvoering van de registers waarbij ook een duidelijke rol is weggelegd voor fabrikanten. Zij zijn als registratiehouder verantwoordelijk en betrokken door de invulling van de ‘post-approval commitments’, die vaak volgen op de goedkeuring door de EMA. De invulling die fabrikanten geven hieraan kunnen op zichzelf ook een basis zijn voor het in beeld brengen van de doeltreffende toepassing van weesgeneesmiddelen.

Reactie Zorginstituut:

- Het Zorginstituut is van mening dat evaluatie van de data onafhankelijk dient te gebeuren. Dit is ook de reden dat we de beroepsgroep in samenwerking met het expertisecentrum en de indicatiecommissie hiermee belasten.
- De post-approval commitments zouden een basis kunnen zijn, mits toegang tot de ruwe data en onafhankelijke analyse door het Zorginstituut en de beroepsgroep mogelijk is.

KNMP

De KNMP draagt ook graag in praktische zin bij. De KNMP verwijst bijvoorbeeld naar de gegevensverzameling van verschillende apothekerspartijen, patiëntenregisters in de eerste lijn. Deze gegevens zouden bijvoorbeeld verrijkt kunnen worden met informatie over bijwerkingen en interacties.

Patiëntenverenigingen[18]

De patiëntenverenigingen zijn verheugd dat de registers ziektespecifiek worden en dat ook data van onbehandelde personen met een desbetreffende diagnose zullen worden verzameld. Graag wijzen de patiëntenverenigingen daarbij op het belang van historische data in verband met het in kaart brengen van het natuurlijk beloop van een aandoening. De patiëntenverenigingen adviseren ook dit onderdeel te laten zijn van de registers.

Reactie Zorginstituut: Uiteraard is het in kaart brengen van het natuurlijk beloop van een aandoening ontzettend belangrijk, ook voor de werkzaamheden van het Zorginstituut. Met ziektespecifiek bedoelen we dat alle patiënten met dezelfde aandoening opgenomen worden in het register ongeacht de behandeling. Echter, op het moment dat het Zorginstituut in beeld komt is er al een behandeling voor de betreffende zeldzame aandoening beschikbaar en is het in kaart brengen van het natuurlijk beloop al te laat. Daarom bevelen we patiëntenverenigingen en expertisecentra aan zo spoedig als mogelijk te starten met het in kaart brengen van het natuurlijk beloop van zeldzame aandoeningen, zodat die informatie beschikbaar is op het moment dat er een behandeling voor deze groep patiënten beschikbaar komt.

Patiëntenverenigingen[18]

Patiëntenorganisaties dienen formeel betrokken te zijn rol bij inrichten en beheren van registers. Als ‘best practice’ noemen wij de CF registratie die in beheer is van de patiëntenorganisatie NCFS. De betrokkenheid van veldpartijen bij registers is in het

algemeen onvoldoende uitgewerkt in het rapport. We wijzen op een tweetal aanbevelingen uit het NPZZ; (1) Onderzoek naar natuurlijk beloop en naar start- en stopcriteria, dosis en frequentie, kan informatie opleveren over de doelmatige inzet van weesgeneesmiddelen (aanbeveling 4.3.3.2, NFU en UMC's, Nefarma en Biofarmind (nu HollandBio)) en (2) Registers en biobanken dienen een integraal onderdeel te zijn van Nederlandse expertisecentra voor zeldzame ziekten en voor zover mogelijk aansluiting te zoeken bij registratie in andere landen. Daarbij dient het bijhouden van een patiëntenregister/databank van mensen met zeldzame ziekten te worden bekostigd (aanbeveling 5.3.11, NFU, ZN).

Reactie Zorginstituut

Zoals in paragraaf 5.2.3. van het hoofdrapport opgenomen bepalen we gezamenlijk met partijen welke parameters relevant zijn, zowel voor de effectiviteit als de kosteneffectiviteit, voor het monitoren van het gebruik in de praktijk. Idealiter sluiten we aan bij een bestaande internationaal register. Wij delen de aanbevelingen uit het NPZZ zoals beschreven in de reactie van de patiëntenverenigingen.

NVZ

De NVZ onderschrijft het belang van patient registries om de inzet van deze zorg te monitoren en evalueren. Echter de organisatie en financiering van deze registries zijn op dit moment nog niet goed geregeld. Het is daarom goed dat het Zorginstituut het punt van de financiering noemt in het rapport. De NVZ onderkent het belang van de registraties, maar zien ook wildgroei en hoge toename van kosten en administratieve lasten. De NVZ zet zich samen met Zorgverzekeraars Nederland, de Federatie van Medisch Specialisten, de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra en de Patiëntenfederatie NPCF in om hier regie op te kunnen voeren. Leidend principe hierbij is eenmalige registratie aan de bron. Het is gewenst dat het Zorginstituut partijen hierbij ondersteunt.

Reactie Zorginstituut

Het Zorginstituut deelt de mening van de NVZ dat eenmalige registratie aan de bron de voorkeur heeft.

4.2 Bekostiging registers

We vinden het van belang dat zowel de specialisten als het Zorginstituut toegang hebben tot de onbewerkte data. Echter in de meeste gevallen is de fabrikant de eigenaar van het register en is de onbewerkte data uit het register niet zonder meer voor partijen toegankelijk. Een mogelijke oplossing zou zijn dat de EMA, in overleg met collega's voor de markttoelating, HTA-organisaties, overheid en experts, als voorwaarde voor markttoelating vereist dat de fabrikant een onafhankelijk ziektespecifiek register opzet en bekostigt. Op deze manier ontstaat een Europees register met daarin relevante en internationaal toepasbare data, waarbij partijen, indien gewenst, hun eigen analyses kunnen maken. Tot een dergelijk Europese samenwerking op het terrein van registers is bereikt, bekijken we of we met enkele andere Europese landen kunnen samenwerken. Zo zijn we bijvoorbeeld in overleg met het Riziv (België) om te bekijken op welke aspecten in het weesgeneesmiddelenbeleid we kunnen gaan samenwerken. Er bestaat inmiddels voor de aandoening Idiopatische Pulmonale Fribrose (IPF) een Benelux register.

Sommige partijen zijn van mening dat de industrie in alle gevallen een register zou moeten bekostigen. De industrie heeft aangegeven hierin ook een taak te zien voor zichzelf, maar welk deel van de kosten zij voor hun rekening willen nemen zal afhangen van het doel van het register. Dienen zij nog extra onderbouwing op te leveren over de (kosten)effectiviteit en/of veiligheid, is het logisch dat zij primair verantwoordelijk zijn voor de bekostiging van het register. Wordt een register voornamelijk ingezet voor gepast gebruik (bijvoorbeeld monitoring en aanpassing start- en stopcriteria) ligt de verantwoordelijkheid niet primair meer bij de industrie,

maar misschien meer bij een expertisecentrum. Maar hoe komen expertisecentra aan geld om een register op te zetten en te onderhouden? ZonMw heeft budget beschikbaar in het kader van het project Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG) voor duurzame initiatieven tot het ontwikkelen van patiëntenregisters. Een ander idee is om specifiek voor aangewezen expertisecentrum vanuit de overheid hiervoor budget beschikbaar te stellen. Italië lost het probleem van financiering van registers op een landelijke manier op. Elke fabrikant van een geneesmiddel dient een bepaald percentage van zijn omzet af te staan aan de Italiaanse overheid vanuit waar de registers gefinancierd worden.

Het belang van registers is voor alle partijen duidelijk. Het probleem ligt in de bekostiging ervan. Dit probleem kunnen wij op dit moment niet oplossen. We hebben enkele mogelijkheden aangedragen, maar willen graag met VWS en de relevante partijen verder praten over de (on)mogelijkheden van financiering van registers.

Bestuurlijke reactie partijen

Patiëntenverenigingen[18]
De patiëntenverenigingen pleiten voor een publiek-private samenwerking en bekostiging van registers. Registraties dienen, als noodzakelijke infrastructuur binnen de zorg, structureel bekostigd te worden, bijvoorbeeld uit de DBC's.

Bijlage 4: Colleges weesgeneesmiddelen in België

In België kennen ze een systeem van indicatiecommissies, 'colleges weesgeneesmiddelen' genaamd. In België worden deze colleges door de overheid georganiseerd. Indien het aantal patiënten te groot is, wordt afgezien van de vorming van een college. De colleges beoordelen in het individuele geval of een patiënt een weesgeneesmiddel kan gaan of blijven gebruiken. De commissies bestaan uit vier inhoudelijk experts en vier afgevaardigden namens zorgverzekeraars en wordt voorgezeten door een onafhankelijk voorzitter. De voorzitter en de vier afgevaardigden namens de zorgverzekeraars zijn in alle colleges dezelfde. Er zijn momenteel in België tussen de 30-40 weesgeneesmiddelen waarbij een college is ingesteld. In een aantal gevallen zijn de weesgeneesmiddelen geclusterd en worden besproken in eenzelfde college. De commissies vergaderen voor een groot deel elektronisch. Gevallen waarbij tijdens de elektronisch afhandeling discussie ontstaat, worden besproken in een 'fysieke' bijeenkomst, die de verschillende geneesmiddelen/college met hetzelfde domein verzamelt. Bijvoorbeeld, Myozyme kan besproken worden in een vergadering waarin alle benoemde experts van metabole colleges zitten. In België bestaat voor elk weesgeneesmiddel een lange lijst met voorwaarden waaraan voldaan moet zijn om voor vergoeding in aanmerking te komen[24]. Daarnaast bestaat er per weesgeneesmiddel een format welke informatie aangeleverd dient te worden aan het college. Het college toetst of de informatie volledig is en indien dat het geval is of aan de voorwaarden voor vergoeding is voldaan. In sommige gevallen wordt ter onderbouwing van de aanvraag ook een filmpje getoond. In het Riziv (Belgische vergoedingsautoriteit) zijn op dit moment twee medewerkers bezig met de begeleiding/voorbereiding van deze (elektronische) vergaderingen.

[24] Op de site van het Riziv zijn deze voorwaarden per weesgeneesmiddel terug te vinden (http://www.riziv.fgov.be/nl/Paginas/default.aspx).

Bijlage 5: Overige reacties partijen

In deze bijlage zijn de reacties van partijen opgenomen op aspecten uit het hoofdrapport die niet in bijlage 3 terugkomen.

Bestuurlijke reacties partijen

- ***Stimuleringsmaatregelen EU***

Bogin
De Bogin geeft in zijn reactie aan dat na de periode van marktexclusiviteit er vaak geen alternatieve geneesmiddelen op de markt komen. Bogin stelt daarom voor om op Europees niveau te evalueren of het huidige weesgeneesmiddelenbeleid oplevert waarvoor het bedoeld is.
ZN
ZN merkt op dat fabrikanten, ondanks de extra privileges, nog steeds torenhoge prijzen vragen voor weesgeneesmiddelen. Volgens ZN zou er of sprake moeten zijn van extra privileges met een reële prijs of gelijke behandeling als andere geneesmiddelen tegen een wat hogere prijs. Daarnaast is ZN van mening dat de weesgeneesmiddelenstatus beëindigd zou moeten worden op het moment dat er indicatie-uitbreiding plaatsvindt of het middel opschuift van een derdelijns- naar een eerstelijnsbehandeling.
NVZ
De NVZ is van mening dat het goed zou zijn als in Europees verband het stimuleringsbeleid van de EU geëvalueerd wordt en maatregelen worden genomen die de marktwerking en prijsconcurrentie bevorderen.
NFU
De NFU vindt het van belang dat de Europese weesgeneesmiddelenregeling wordt geëvalueerd. Bepaalde stimuleringsmaatregelen werken strategisch gedrag van fabrikanten in de hand en hierdoor heeft het weesgeneesmiddelenbeleid van de EU mogelijk een nadelig effect op de toegankelijkheid en betaalbaarheid van geneesmiddelen voor ernstige aandoeningen. Het is daarom aan te bevelen om op Europees niveau het huidige weesgeneesmiddelenbeleid te evalueren.
Reactie Zorginstituut: We delen deze mening van Bogin, ZN, NVZ en de NFU, net als andere landen in de EU. Om die reden heeft de MEDEV recent een medewerker van de EU uitgenodigd bij een bijeenkomst van de MEDEV. Het werd ons daar duidelijk dat hun doelstelling een andere is, namelijk zoveel als mogelijk geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen registreren en het off-label gebruik van weesgeneesmiddelen terug te brengen. Alle landen hebben deze medewerker gewezen op de perverse prikkels. Dit is en blijft een punt van aandacht voor ons.

KNMP
De KNMP constateert dat er aan de ene kant stimuleringsmaatregelen worden getroffen om de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen te stimuleren, en aan de andere kant lijken maatregelen getroffen te worden om de risico's bij open instroom in het basispakket te beperken. Is dit niet contraproductief?
Reactie Zorginstituut: de stimuleringsmaatregelen zoals die door de EU zijn ontwikkeld hebben geleid tot de komst van veel weesgeneesmiddelen. Dit is natuurlijk een goede ontwikkeling. Echter een deel van deze weesgeneesmiddelen zijn erg kostbaar en niet kosteneffectief. Het is daarom vanuit maatschappelijk oogpunt niet gewenst dat deze ongecontroleerd instromen in de basisverzekering, omdat deze kosteneffectieve zorg voor andere groepen patiënten verdringen.

- ***Prijsstelling***

Nefarma/HollanBIO
Zowel Nefarma als HollandBIO hebben aangegeven moeite te hebben met het feit dat in een aantal gevallen generalistisch over weesgeneesmiddelen wordt gesproken, bijvoorbeeld als het gaat om de prijzen ervan. Dat kan volgens Nefarma leiden tot een verkeerde beeldvorming. Nefarma vindt het belangrijk dat het Zorginstituut een genuanceerd en evenwichtige schets neerzet. HollandBIO vraagt zich af of het niet nader onderbouwd gebruik van het subjectieve begrip 'exorbitant' wel op zijn plek is in dit rapport. De prijzen van de verschillende weesgeneesmiddelen en de kosten per patiënt lopen sterk uiteen, aldus HollandBIO. HollandBIO is van mening dat de in het rapport gebruikte cijfers geen reden geven voor de woordkeus. De stijging in de uitgaven van weesgeneesmiddelen houdt gelijke tred met het toegenomen aantal goedgekeurde weesgeneesmiddelen en het toegenomen aantal patiënten. Nefarma wil ons er op wijzen dat de EU stimuleringsmaatregelen voor weesgeneesmiddelenonderzoek er niet voor niets zijn gekomen. Los daarvan constateert Nefarma dat in Nederland de prijzen van (wees)geneesmiddelen niet hoger zijn dan in vergelijkbare Europese landen. Daarnaast neemt Nefarma de zorgen over de prijzen serieus en ontplooien ze initiatieven die de toegankelijkheid van geneesmiddelen kunnen vergroten. Recente voorbeelden omvatten ziekte-omvattende registers, optimalisatie van het behandelprotocol, pay-for-performance arrangementen, prijs per behandeling en het gebruik van biosimilars.
Reactie Zorginstituut: Het Zorginstituut deelt de mening van de fabrikanten niet dat er generalistisch wordt gesproken over de prijzen van weesgeneesmiddelen. Er staat immers dat de prijzen van *bepaalde* weesgeneesmiddelen exorbitant hoog zijn. Deze woordkeuze vinden wij op zijn plaats aangezien er meerdere weesgeneesmiddelen meer dan 200.000 euro per patiënt per jaar kosten en zelfs oplopen tot over de 700.000 euro per patiënt per jaar. De cijfers van de FDA laten zien dat van de 41 nieuwe middelen er bijna 40% een weesgeneesmiddel betreft, waarbij de kosten in veel gevallen hoog zijn en de 100.000 dollar per patiënt per jaar overstijgen. Dit geeft een signaal dat er veel nieuwe dure weesgeneesmiddelen zijn. En ondanks dat de kosten en aantallen patiënten op dit moment nog een enigszins gelijke tred volgen, stijgen de kosten voor weesgeneesmiddelen explosief. Het feit dat er nog veel weesgeneesmiddelen aankomen, betekent in de toekomst dat de kosten voor weesgeneesmiddelen niet zijn op te brengen. Op dit moment is het aantal weesgeneesmiddelen nog beperkt, maar dit aantal zal de komende jaren snel gaan toenemen.

ZN
ZN zou graag willen dat het Zorginstituut aandacht besteedt aan de praktijken van het opnieuw registreren van oude moleculen tegen een torenhoge prijs (bv. 4-aminopyridine, 3,4,-diaminopyridine, sapropterin, dimethylfumaraat en alemtuzumab). In die gevallen zou de goedkope apotheekbereiding betrokken moeten worden in de afweging en het advies aan de minister om het geregistreerde product wel of niet op te nemen in het verzekerde pakket.
Reactie Zorginstituut:
Het Zorginstituut neemt in het farmacotherapeutisch rapport op of het een weesgeneesmiddel betreft waarbij eerder sprake was van een apotheekbereiding. Wij geven vervolgens VWS dan in overweging om een prijsarrangement af te sluiten en deze informatie daarin te betrekken.

- **Marketingkosten:**

FMS
De Federatie Medisch Specialisten (FMS) merkt op dat er relatief veel geld aan marketing wordt uitgegeven, juist omdat het vinden van patiënten (creëren van

awareness) zoveel opbrengt. Awareness zou door de beroepsgroep verricht moeten worden. Marketing kan volgens de federatie voor weesgeneesmiddelen geheel afgeschaft worden (kostbare symposia, ontwikkelingen van websites etc).

- ***Betaalbaarheid***

KNMP

De KNMP geeft aan dat één van de twee zorgpunten de geneesmiddelenprijzen betreft en het beslag op met name het budget dat beschikbaar is voor de specialistische zorg. De KNMP mist een bespreking van de totale kosten en een prognose op zowel de stijgende als de dalende kosten (vervallen patenten, preferentiebeleid etc.).

Reactie Zorginstituut: We hebben de totale kosten van weesgeneesmiddelen in kaart gebracht in paragraaf 2.4 van het rapport. Een weergave van de prognose hebben we niet gegeven. We verwachten dat er in geval van weesgeneesmiddelen het vervallen van patenten niet tot nauwelijks zal leiden tot prijsverlagingen van de fabrikant aangezien er voor de meeste weesgeneesmiddelen geen generieke variant ontwikkeld wordt. Van preferentiebeleid kan alleen sprake zijn op het moment dat er keuze is tussen verschillende middelen met verschillende prijzen. Ook dit is over het algemeen niet het geval bij weesgeneesmiddelen. En als er al twee producten zijn voor dezelfde zeldzame aandoeningen, zijn deze vaak in prijs vergelijkbaar. De gegevens de FDA geven ons wel inzicht in het feit dat er nog veel weesgeneesmiddelen aan zitten te komen met in veel gevallen een prijs boven de 100.000 euro. Dit maakt dat wij ons zorgen maken over de betaalbaarheid en daarmee de toegankelijkheid van deze middelen.

- ***Extra risico 25.000 euro***

Nefarma/HollandBIO

Nefarma en HollandBIO begrijpen niet waarom het Zorginstituut een nieuw criterium aan het beoordelingsproces wil toevoegen, specifiek voor de weesgeneesmiddelen (25.000 euro per patiënt per jaar). Een rationele voor deze drempel ontbreekt volledig. Deze drempel is er ook niet voor de specialistische geneesmiddelen. Nefarma verwacht dat dit ertoe gaat leiden dat veel meer producten voor evaluatie in aanmerking zullen komen, vooral in omstandigheden waar de preventie laag is (en de prijs wat hoger). Wij stellen voor hier aan te sluiten bij de 'Voortgangsbrief financiële arrangementen geneesmiddelen. HollandBIO is van mening dat het financiële risico al zit in de totale budgetimpact en deze is gewaarborgd binnen de totale kostengrens van 2,5 miljoen euro per jaar. HollandBIO is van mening dat de huidige criteria deze situaties al ondervangen en een extra kostencriterium overbodig is.

Reactie Zorginstituut: Het is niet per definitie zo dat als een weesgeneesmiddel meer dan 25.000 euro kost, die het label hoog risico mee krijgt. Als het middel op de overige aspecten niet hoog scoort, is de kans groot dat we niet overgaan tot beoordeling. Wij verwachten ook niet dat dit gaat leiden tot het beoordelen van veel meer producten. Dit hebben wij verduidelijkt in het hoofdrapport. Het financiële risico zit hem inderdaad niet in de totale budgetimpact. Echter, naast het financiële risico is het risico van verdringing van kosteneffectieve zorg ook van belang. Bij dergelijke dure middelen is meer kans op een behandeling die niet kosteneffectief is. Indien we deze middelen toelaten zonder te beoordelen, betekent dit dat daarmee andere zorg die wellicht kosteneffectief is verdrongen wordt.

- ***Nieuwe onderzoeksmethodieken***

Nefarma/KNMP

De leden van Nefarma en de KNMP stellen graag hun kennis voor alternatieve onderzoeksmethodieken beschikbaar.

- ***Bekostiging/inkoop van zorg***

Nefarma
Nefarma is van mening dat het gewenst is dat zorgpartijen (zorgverzekeraars, academische en niet-academische ziekenhuizen) weesgeneesmiddelen als zodanig bij de contractbesprekingen betrekken en de criteria van beroepsgroepen hierbij volgen. Nefarma verzoekt het Zorginstituut ook aan dit aspect aandacht te besteden in het definitieve rapport. Nefarma geeft aan dat de bekostiging van weesgeneesmiddelen op basis van nacalculatie niet altijd mogelijk blijkt in de praktijk. Er zijn nog steeds voorbeelden waar het weesgeneesmiddelenbudget in de lumpsum zit. Nefarma vraagt zich af wat er gaat gebeuren als in een ziekenhuis het budget op is, en de arts een casus van een patiënt voorlegt bij de (landelijke) indicatiecommissie die vervolgens positief beslist. Moet het ziekenhuis in kwestie dan toch geld vrijmaken of wordt de patiënt dan doorverwezen naar een ander ziekenhuis? De indicatiecommissie heeft geen vat op de nacalculatie: wie beheert straks het budget voor weesgeneesmiddelen?
Reactie Zorginstituut:
ZN heeft aangegeven dat deze passage over de bekostiging in hun ogen een correcte weergave is van de afspraak. ZN krijgt geen signalen dat er zich in de praktijk problemen voordoen. Het Zorginstituut verzoekt partijen te volgen hoe deze afspraak tussen ZN en de NFU in de praktijk uitwerkt.

- ***Prijsopbouw***

HollandBIO
HollandBIO is van mening dat het voorbeeld van het middel Myozyme uit het rapport verwijderd zou moeten worden. Daarbij illustreert het Zorginstituut dat Myozyme® dat door wetenschappers voor een veel lagere prijs geproduceerd zou kunnen worden. HollandBIO is van mening dat deze vergelijking mank gaat. Zoals ook aangegeven in het rapport zijn in deze lagere prijs alleen (indicatieve) productiekosten meegenomen en geen investeringen die nodig zijn voor het bouwen van een fabriek en de kosten voor de goedkeuring en de registratie. Het is daarom nog maar de vraag of dit materiaal ooit in voldoende hoeveelheden en van gegarandeerde kwaliteit voor deze prijs geproduceerd kan worden.
Patiëntenverenigingen[18]
Patiëntenverenigingen vinden het opnemen van de alinea over de bereiding van geneesmiddelen van Pompe en Fabry in de academie een ongelukkige keuze. Voor bio-similars gelden veel strengere eisen dan voor toelating van chemisch generieke middelen. De academie moet ook aan alle regels voor toelating van een bio-similar voldoen. De ontwikkel- en productiekosten zullen ook in dit geval veel hoger uitvallen. De opmerkingen in het rapport vinden de patiëntenverenigingen prematuur en scheppen bij alle partijen onrealistische verwachtingen.
Reactie Zorginstituut: Met deze alinea illustreren wij dat wij vraagtekens hebben bij de prijs van een weesgeneesmiddel. Wij zijn ons ervan bewust dat er door de fabrikant nog veel meer kosten gemaakt dienen te worden. Echter we stellen ons de vraag of die kosten die nog gemaakt dienen te worden het verschil in prijs (4000 euro versus 400.000-700.000 euro per patiënt per jaar) rechtvaardigen. Zolang er geen inzicht wordt gegeven in de prijsopbouw van een weesgeneesmiddel kan men zich hierover geen oordeel vellen, maar roept dit wel vraagtekens op.

HollandBIO
HollandBIO zet tot slot vraagtekens bij de onderbouwing van de conclusie in het rapport. De door partijen ingebrachte aspecten als bekostiging van de zorg, prijsstelling, en de inkoop van zorg door zorgverzekeraars geven meer een mening en toekomstvisie weer dan een onderbouwing op feiten. Wij zijn dan ook van mening dat deze problematiek als zodanig in het rapport benoemd zou kunnen worden en niet thuis hoort bij de conclusies.

Reactie Zorginstituut: Een Leidend principe voor het Zorginstituut is dat het pakket een verantwoord pakket moet zijn: een pakket voor nu en in de toekomst waarin kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid in balans zijn en waarvoor maatschappelijk draagvlak bestaat. De toegankelijkheid en betaalbaarheid van zorg zijn dus belangrijke pijlers voor het Zorginstituut. Op basis van eigen ervaringen en meningen van organisaties en deskundigen zijn wij van mening dat de toegankelijkheid en betaalbaarheid van weesgeneesmiddelen onder druk staat en vinden dit ook een belangrijke conclusie van dit rapport.

- **Visie Federatie Medisch Specialisten (FMS)/Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers (NVZA):**

De FMS heeft het conceptrapport besproken met de werkgroep Geneesmiddelen. Het is gezien de consultatieperiode niet mogelijk geweest om de reactie te bespreken in het bestuur van de Federatie. De FMS komt binnenkort met een 'standpunt weesgeneesmiddelen'. Een eerste aanzet heeft de FMS als reactie op het conceptrapport toegezonden.

- De FMS is van mening dat medisch specialisten een rol moeten spelen bij de totstandkoming van expertisecentra en de ontwikkeling van meetinstrumenten en behandelcriteria. De inhoudelijke (wetenschappelijke en klinische) expertise is immers essentieel voor het functioneren van deze centra.
- De FMS geeft aan dat het expertisecentrum vaak al betrokken zijn bij de klinische trials met weesgeneesmiddelen voor registratie. In deze vroege fase dienen de expertisecentra al te beginnen met het opzetten van een organisatie die na de marktintroductie zorg draagt voor een optimaal gebruik van het nieuwe weesgeneesmiddel.
- De expertisecentra zouden samen met de andere belanghebbende partijen (zoals zorgverzekeraars, patiëntenverenigingen en overheidsinstanties) een 'consilium' kunnen vormen dat behandelcriteria vaststelt en afspraken maakt over het beheer van gegevens en over vergoedingen. Dit consilium besluit dan ook over de instelling van werkgroepen of behandelteams die de afspraken voor individuele patiënten in de praktijk gaan brengen.
- Een werkgroep/behandelteam wordt samengesteld uit een medisch expert-team (bestaande uit behandelaars van het ziektebeeld) en een onafhankelijk arts/ziekenhuisapotheker (bijvoorbeeld een klinisch farmacoloog). Indien voor één ziektebeeld meerdere expertisecentra zijn benoemd, worden de handelswijzen van de afzonderlijke centra regelmatig onderling vergeleken.
- De werkgroep buigt zich over aanvragen van individuele behandelingen van patiënten met een weesziekte, maar neemt niet noodzakelijkerwijs de gehele behandeling over. De werkgroep speelt een belangrijke rol bij een drietal aspecten: bevestiging van de indicatie, registratie van de effecten, vaststellen van stopcriteria.

Reactie Zorginstituut: Het Zorginstituut ziet veel overeenkomsten tussen de visie van het Zorginstituut en die van de Federatie.

- Ook het Zorginstituut is van mening dat medisch specialisten een rol moeten spelen bij de totstandkoming van expertisecentra en de ontwikkeling van meetinstrumenten en behandelcriteria.
- Ook vindt het Zorginstituut het van belang dat in een vroege fase de expertisecentra al beginnen met het opzetten van een organisatie die na de marktintroductie zorg draagt voor een optimaal gebruik van het nieuwe weesgeneesmiddel.
- Het Zorginstituut juicht toe dat expertisecentra samen met de belanghebbende partijen een consilium vormen. Het consilium kan naar onze mening als een goede klankbordgroep fungeren waarin de voorstellen en rapportages van de beroepsgroep/indicatiecommissie worden besproken.
- De samenstelling van de werkgroep komt erg overeen met de

indicatiecommissie. Echter, een werkgroep bestaat uit een expert-team en één onafhankelijk lid terwijl wij bij de indicatiecommissie het van belang vinden dat er meer evenwicht is tussen experts en onafhankelijke leden.

- Een indicatiecommissie buigt zich ook over aanvragen van individuele behandelingen van patiënten met een weesziekte zonder de gehele behandeling over te nemen. En ook de indicatiecommissie speelt een belangrijke rol bij de aspecten: bevestiging van de indicatie, registratie van de effecten, vaststellen van stopcriteria.

- ***Prijsonderhandeling***

NVZ

De NVZ vindt het belangrijk dat het onderhandelingsbureau van VWS in de aanloop naar de introductie, met de fabrikant afspraken maakt over de prijs van de unieke, niet concurrerende zeer dure weesgeneesmiddelen. Dit zou moeten gebeuren voorafgaand aan de pakkettoelating. Ook zou bij uitbreiding van indicatie en toename van het volume, de prijs moeten worden verlaagd. Dit aspect zou kunnen worden toegevoegd aan het door u voorgestelde beheersinstrumentarium.

Reactie Zorginstituut

Het Zorginstituut kan zich vinden in uw reactie. Wij kunnen dit aspect echter niet in ons beheersinstrumentarium opnemen aangezien het beleid betreffende de prijsonderhandeling onder de verantwoordelijkheid van het ministerie van VWS valt.

Bijlage 6: Volledige reacties partijen

Bond van de Generieke
Geneesmiddelenindustrie
Nederland

Zorginstituut Nederland
Team Geneesmiddelenzorg
T.a.v. mevr. A.J. L.

Den Haag, 10 juli 2015

Betreft: reactie Bogin concept rapportpakketbeheer weesgeneesmiddelen van ZiN

Geachte mevrouw L.,

Hierbij de reactie van de Bogin op concept rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen van ZiN.

Vanuit de Europese Unie zijn financiële stimuleringsmaatregelen opgesteld voor de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen. Octrooi-/patentbescherming, tienjarige marktexclusiviteit, subsidies en lagere registratiekosten voor weesgeneesmiddelen hebben als bijwerking dat concurrentie vrijwel onmogelijk is. Na de beschermingsperiode komen er vaak geen alternatieve geneesmiddelen op de markt. Bogin stelt daarom voor om op Europees niveau te evalueren of het huidige weesgeneesmiddelenbeleid oplevert waarvoor het bedoeld is.

Geneesmiddelen kunnen in Nederland vallen onder de extramurale farmaceutische zorg (opname in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)) of deel uitmaken van de intramurale geneeskundige zorg, zoals medisch specialisten bieden. Als een geneesmiddel wordt opgenomen in het GVS komt het voor vergoeding in aanmerking. Dit is een gesloten systeem. Indien er sprake is van een specialistisch geneesmiddel stroomt het geneesmiddel op het moment van toelating tot de Europese markt 'automatisch' in de basisverzekering, mits de behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Een voordeel van opname van geneesmiddelen in de extramurale farmaceutische zorg (GVS) is dat het niet automatisch instroomt in de basisverzekering en dat het ook valt onder de reikwijdte van de Wet Geneesmiddelenprijzen(WGP). De overheid heeft zo meer controle over de prijs, vergoedingstatus en een betere onderhandelingspositie. Wel moeten we er voor waken dat het geneesmiddel niet later ter beschikking komt voor patiënten.

Lid European Generic
Medicines Association

Jan Pieterszoon Coenstraat 7
2595 WP Den Haag
T. +31 (0)70 799 92 37
F. +31 (0)70 799 93 70
secretariaat@bogin.nl
www.bogin.nl

ABN AMRO 54.02.69.158
BIC code ABNA NL 2A
BTW nummer NL008753106B01
K.v.K. Utrecht 40480847

Bogin heeft de voorkeur voor één systeem voor intra- en extramurale farmaceutische zorg met de kenmerken die nu worden gehanteerd in het extramurale systeem.

De leden van Bogin houden zich op dit moment niet of nauwelijks bezig met het ontwikkelen van weesgeneesmiddelen. Om die reden beperken wij ons tot deze twee opmerkingen.

Met vriendelijke groet,

Drs. M.L.A. Favié
Voorzitter Bogin

Reactie op Rapport ZiN Pakketbeheer weesgeneesmiddelen namens werkgroep Dure en Weesgeneesmiddelen van de NVK

Het is een zeer uitgebreid en zorgvuldig uitgewerkt document en De NVK onderschrijft de aanbevelingen.

Namens de NVK vragen wij nog aandacht voor een aantal specifieke punten:

1) *2.2 kader: Een patiënt met een zeldzame ziekte is vaak nog een kind, waarbij na een lange periode pas duidelijk wordt waar de klachten en symptomen vandaan komen.*

   <u>Voorstel voor herformulering</u>: Een zeldzame ziekte is in een groot aantal gevallen erfelijk en openbaart zich om die reden vaak op de kinderleeftijd.

2) 3.*1.2 Indien we in geval van een weesgeneesmiddel van mening zijn dat er sprake is van een laag risico, gaan we (voorlopig) niet tot beoordeling over. In de toelichting bij het Besluit zorgverzekering artikel 2.1, tweede lid (artikel over stand van de wetenschap en praktijk), is opgenomen, dat het de zorgverzekeraar is die zorgverzekering uitvoert.*

   <u>Vragen</u>:
   Hoe wordt “laag-risico” vastgesteld? Is dit onder andere nog op basis van kostenbeslag > 2,5 miljoen euro en meerwaardeclaim van de fabrikant ten opzichte van de standaardbehandeling (bijlage 3)?

   Hoe toetst de zorgverzekeraar? Met deze afspraak blijft het risico bestaan dat er verschillen per zorgverzekeraar kunnen optreden.
   Wat is de rol van ZN in dezen?

3) <u>*Taken indicatiecommissies*</u>*: Wij zien een indicatiecommissie als een commissie die de behandelend arts, patiënt en zijn/haar zorgverzekeraar adviseert of de betreffende patiënt (nog) aan de start- en stopcriteria voldoet om de behandeling met het weesgeneesmiddel te starten of door te zetten.*

Vraag: Hoe dwingend is dit advies, welke bevoegdheden heeft de commissie? Is er sprake van een bindend advies met een bezwaarprocedure.

Namens de Werkgroep Dure en weesgeneesmiddelen van de NVK

Mw. Dr. A. van Royen-Kerkhof

Postbus 8152
3503 RD Utrecht
Churchilllaan 11 (4e etage)
T (030) 291 60 90
secretariaat@levenmetkanker-beweging.nl
www.levenmetkanker-beweging.nl

Zorginstituut Nederland
Mevrouw A.L.

Datum : 24 juli 2015
Kenmerk : 2015-052-PE-923
Betreft : Reactie rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen

Geachte Mevrouw L.,

Met belangstelling heeft Levenmetkanker kennis genomen van het concept Pakketbeheer weesgeneesmiddelen. Het is een uitgebreid plan om te komen tot een beoordeling van weesgeneesmiddelen voor opname in het pakket. Op een later tijdstip zal Levenmetkanker onze input in meer algemene zin geven in samenwerking met de VSOP. Onderstaand vind u het commentaar specifiek voor de oncologie.

Het duurde even voor ik ontdekte (tot pagina 27) dat dit concept niet van toepassing zal zijn op oncologische weesgeneesmiddelen. Het lijkt mij voor alle partijen heel handig als deze statement op pagina 1 terecht komt dan kan een deel van de mensen meteen stoppen met lezen.

In paragraaf 4.2.5 wordt gesteld dat de voorgestelde werkwijze zich niet direct leent voor oncologische geneesmiddelen vanwege de specifieke dynamiek van de oncologie. Daar zijn wij het volmondig mee eens. Naast de in het rapport genoemde snelle opvolging van middelen zijn er nog een aantal andere aspecten waarin de oncologie verschilt van bijvoorbeeld stofwisselingsziekten, hemofilie of CF (om een aantal andere ZA te noemen). Deze argumenten kunnen aan het rapport toegevoegd worden.

Aantallen patiënten

Volgens de Europese definitie is een zeldzame aandoening een aandoening met een prevalentie van minder dan 5/10000 patiënten, voor Nederland komt dat neer op zo'n 8500 patiënten. Dat betekent dat in de oncologie ALLE haemato-oncologie indicaties zeldzaam zijn, maar ook heel veel solide tumoren (zo ongeveer alles behalve de grote 5). In de bijlage 1 vindt u voor een aantal indicaties de prevalentie cijfers zoals vermeld in recente beoordelingen van producten door de COMP.

Prevalentie wordt bepaald door incidentie en levensverwachting. Bij oncologische indicaties is de overlevingsduur relatief kort in vergelijking met veel (chronische) zeldzame aandoeningen. Om eenzelfde prevalentie te bereiken betekent dat automatisch dat de incidentie hoog is: elk jaar zijn er een fors aantal nieuwe patiënten, hetgeen voor de indicatie commissies betekent dat ze bij een verglijkbare prevalentie jaarlijks een groot aantal nieuwe patiënten moet beoordelen.

Postbus 8152
3503 RD Utrecht
Churchilllaan 11 (4e etage)
T (030) 291 60 90
secretariaat@levenmetkanker-beweging.nl
www.levenmetkanker-beweging.nl

Door toepassing van biomarkers komen er steeds meer personalised medicines op de markt. Deze middelen zullen weliswaar duur zijn (slechts voor een kleine groep) maar de succeskans voor behandeling is ook hoger hetgeen gunstig is voor de patiëntselectie en de kosteneffectiviteit. Het opknippen van grote indicaties in kleine subgroepen leidt overigens meestal niet tot toekenning van weesgeneesmiddelstatus (Tsigkos et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:13, http://www.ojrd.com/content/pdf/1750-1172-9-13.pdf).

Levensbedreigende ziekte

Kanker is een levensbedreigende acute ziekte en er is een tot op zekere hoogte een 'homogeen' beeld: er is een tumor die vraagt om directe behandeling. Dit in tegenstelling tot chronische zeldzame aandoeningen die vaak een heterogeen beeld geven, met een grotere spreiding aan gepresenteerde symptomen en een langzame progressie. Dat betekent dat kankerpatiënten vaak kort na de diagnose snel moeten starten met behandeling: er is geen tijd om te wachten op een indicatie commissie die slechts een keer per maand of nog minder vaak bijeen komt.

Expertise centra

Bij de recente exercitie van aanwijzing van expertise centra door de NFU zijn er voor de oncologie slechts voor enkele aandoeningen expertise centra aangewezen (http://www.nfu.nl/img/pdf/Erkende_expertisecentra_zeldzame_aandoeningen_TOTAAL_FINAL_05-06-2015.pdf). In de dagelijkse praktijk wordt het merendeel van patiënten met 'zeldzame' tumoren in een groot aantal ziekenhuizen behandeld. De HOVON kent daarvoor de echelonering. In de solide oncologie worden een aantal zeer zeldzame tumoren behandeld in expertise centra (bijv MEN, VHL). Voor een aantal anderen is met name de chirurgische behandeling geconcentreerd (eg levertumoren, maagtumoren). Voor farmacotherapeutische behandeling geldt deze concentratie niet. Ovarium kanker (prevalentie 3/10000, in NL dus een kleine 5000 patiënten) wordt bijvoorbeeld in elk ziekenhuis in Nederland behandeld. Dit heeft consequenties voor de haalbaarheid van het invoeren van een systeem als beschreven in het onderhavige advies.

Start / stop criteria, patiënten selectie

In de oncologie is de reden voor starten evident: er is een tumor aanwezig die om directe behandeling vraagt. De response op therapie (tot staan brengen of afname van de tumorgrootte) wordt regelmatig (elke 2-3 maanden, soms vaker) geëvalueerd en ook bij onacceptabele bijwerkingen wordt de therapie gestopt. De criteria zijn heir dus helderder van bij een aantal chronische zeldzame ziekten waar het gaat om remmen van (langzame) progressie of het verbeteren van symptomen van een aandoening met heterogeen, grillig verloop.

Patiënten selectie is uiteraard wel een onderwerp dat ook in de oncologie aan de orde is. En ook de discussie rondom (te lang) doorbehandelen speekt een rol.

Registers

Registers kunnen behulpzaam bij het monitoren van inzet van geneesmiddelen (opsporen van praktijkvariatie), en het monitoren van uitkomsten in de dagelijkse praktijk (kwaliteitsverbetering). Een geode vraagstelling vooraf is nodig om de goede items te verzamelen door grote aantallen kan de registratie last in geld en menskracht in de oncologie behoorlijk oplopen en daarmee ondoelmatig en niet kosteneffectief worden. aansluiten bij bestaande systemen en een majeure inspanning om registratie aan de bron te verwezenlijken zijn

Postbus 8152
3503 RD Utrecht
Churchilllaan 11 (4e etage)
T (030) 291 60 90
secretariaat@levenmetkanker-beweging.nl
www.levenmetkanker-beweging.nl

van groot belang.

Mogelijkheid voor addon declaratie buiten de UMC's

Zoals uit bovenstaand blijkt geldt voor de oncologie dat weesgeneesmiddelen ook buiten de UMC's ingezet worden. gezien de grotere patiënten aantallen is dat voor een aantal indicaties ook onvermijdelijk. De kankerpatiënten beweging herkent zich dan ook niet helemaal in de statement op pag 23. Voor echt zeldzame tumoren zijn ook wij voorstander van een beperkt aantal expertise centra maar voor de meer voorkomende oncologische weesindicaties is dit geen haalbare kaart en soms zelfs onwenselijk.

Met vriendelijke groet,

Pauline Evers
Beleidsmedewerker Levenmetkanker
Patiënt vertegenwoordiger in de COMP, EMA sinds 2006 namens EGAN

Bijlage

Een aantal voorbeelden van zeldzame oncologische indicaties en hun prevalentie:

Large B cell lymphoma	2.4/10000	ibrutinib
Follicular lymphoma	3.6/10000	ibrutinib, idelalisib heeft geen OD status
Mantle cell lymphoma	0.4/10000	temsirolimus
Hodgkin lymphoma	1/10000	adcetris
Multiple myeloma	2.2/10000	pomalidomide
CML	0.8/10000	ponatinib
AML	1/10000	dacogen
ALL	1/10000	ponatinib
CLL	3/10000	ibrutinib, obinituzumab, ofatumumab, idelalisib heeft geen OD status
Ovarium	3/10000	olaparib
Lever	1/10000	sorafenib
Schildklier	2.5/10000	sorafenib (papillary and follicular together)
Maag	3/10000	ramucirumab
Osteosarcoma	0.5/10000	mepact
GIST	2.2/10000	regorafenib, geen OD
Neuroblastoma	1.1/10000	dinutuximab
Alvleesklierkanker	2/10000	(everolimus en erlotinib zijn geregistreerd maar hebben geen weesgeneesmiddel status)
Mesothelioma	0.1/10000	(nog geen OD geregistreerd)
Glioma	2.5/10000	(nog geen OD geregistreerd)
Slokdarm	0.3/10000	(niet geen OD geregistreerd)

Zorginstituut Nederland Team
Geneesmiddelenzorg Mw. A.J. L

Den Haag, 5 augustus 2015

Kenmerk: PB/PB/2015/01562
Betreft: Bestuurlijke reactie conceptrapport Pakketbeheer Weesgeneesmiddelen

Geachte mevrouw L.,

Nefarma wil het Zorginstituut Nederland op de eerste plaats complimenteren met het uitgebrachte conceptrapport. In het rapport beschrijft u een pragmatische en vernieuwende aanpak om het pakketbeheer voor weesgeneesmiddelen in de toekomst vorm te geven. Graag voldoen wij aan uw verzoek tot het geven van een reactie die tevens een aantal aanbevelingen bevat uw voorstel verder te optimaliseren.

Algemeen

U concludeert terecht dat alle betrokken partijen een verantwoordelijkheid hebben om de toegang voor patiënten tot weesgeneesmiddelen te garanderen. Wij onderschrijven deze conclusie.
Het zou goed zijn om de rollen en verantwoordelijkheden van stakeholders in de verschillende gremia te verduidelijken. Wie heeft bijvoorbeeld de lead/mogelijkheid om de indicatiecommissie of de startbijeenkomst op te starten? Wie heeft een bepalende stem, wie is adviserend? Hoe wordt gegarandeerd dat in alle gevallen het belang van de patiënt centraal staat?

Ten aanzien van de rol van de indicatiecommissie ziet Nefarma meer in het versterken van overleg tussen expertisecentra (in verschillende landen), wat kan leiden tot meer kennis en een betere (en kosten-effectievere) behandeling voor patiënten. Uit het concept rapport blijkt niet of het Zorginstituut voorstander is van dergelijke expertcommissie op het niveau van een geneesmiddel of van een zeldzame aandoening.

Daarnaast helpen wij u graag bij het inventariseren van toekomstige ontwikkelingen (horizonscan). Ook zien wij veel mogelijkheden voor de ontwikkeling van nieuwe en slimmere contractvormen tussen geneesmiddelfabrikanten en afnemers. Ter informatie sturen wij onze gedachten hierover mee als bijlage bij deze reactie (deze zijn eerder door ons uitgewerkt als input op het KWF-rapport ‘Effectieve nieuwe middelen tegen kanker, maar het financieringssysteem kraakt’ van juli 2015).

Ter afsluiting van onze algemene opmerkingen nog een laatste punt:
Wij hebben moeite met het feit dat in een aantal gevallen generalistisch over weesgeneesmiddelen wordt gesproken, bijvoorbeeld als het gaat om de prijzen ervan. Dat kan leiden tot een verkeerde beeldvorming. Juist bij deze middelen is het belangrijk dat het ZIN een genuanceerd en evenwichtige schets neerzet.

Aanvullend hebben wij nog een aantal opmerkingen over het rapport, die wij hieronder toelichten.

Beoordelingsproces weesgeneesmiddelen binnen huidige pakketcriteria
Zoals ook in onze eerder toegestuurde visie aangegeven, is Nefarma (net als Zorginstituut) voorstander van het beoordelen van weesgeneesmiddelen binnen de huidige pakketcriteria. Wel is vanwege de bijzondere positie van zeldzame ziektes (het kleine aantal patiënten en de heterogeniteit bij ziekteverloop en symptomen) maatwerk nodig. Maatwerk waar in het conceptvoorstel een aantal maal op wordt ingegaan.

Wij begrijpen echter niet waarom u een nieuw criterium aan het beoordelingsproces wil toevoegen, specifiek voor weesgeneesmiddelen: de kosten per behandeling per patiënt per jaar van € 25.000 per patiënt. Een rationale voor deze drempel ontbreekt volledig. Deze drempel is er ook niet voor specialistische geneesmiddelen. Wij verwachten dat dit er toe gaat leiden dat veel meer producten voor evaluatie in aanmerking zullen komen, vooral in omstandigheden waar de prevalentie laag is (en de prijs wat hoger). Wij stellen voor hier aan te sluiten bij de 'Voortgangsbrief financiële arrangementen geneesmiddelen, bijlage 3' van de Minister van VWS aan de Kamer van 22 juni jl..

Het is voor de zorg aan patiënten van belang dat weesgeneesmiddelen die bij de inventarisatie in de categorie van een 'laag risico' vallen (en dus niet verder beoordeeld worden) geen hindernissen meer ondervinden en gelijk door artsen voorgeschreven kunnen worden. Wij hebben het afgelopen jaar een aantal signalen ontvangen dat dit echter niet het geval is: zo is niet iedereen er van op de hoogte dat het Zorginstituut niet meer alle (wees)geneesmiddelen beoordeelt en dat vele zonder problemen voorgeschreven kunnen worden. Wij menen dat duidelijke communicatie hierover vanuit het Zorginstituut veel kan helpen en vragen u om dit voor deze middelen, en naar de toekomst toe op structurele basis, te doen.

Wij zijn net als u voorstander van internationale samenwerking op het gebied van weesgeneesmiddelen. Aspecten als de bepaling van onderzoekparameters voor de beoordeling van weesgeneesmiddelen, dataverzameling (al dan niet via registers) en het opstellen van behandelprotocollen kunnen goed in internationaal verband worden uitgewerkt. De voorgenomen samenwerking tussen Belgische en Nederlandse autoriteiten op het gebied van de beoordeling van weesgeneesmiddelen is daarvoor een eerste stap en wij denken graag mee bij de precieze invulling van de voorwaarden hiervoor.

Startbijeenkomst zo vroeg mogelijk organiseren
Nefarma is verheugd over het vroegtijdig organiseren van een bijeenkomst met relevante partijen. Het is voor alle partijen van belang dat deze bijeenkomst in een zo vroeg mogelijk stadium plaatsvindt om zaken specifiek voor de casus (het weesgeneesmiddel) te bespreken. Naast de thema's die u aandraagt in het rapport, kan de bijeenkomst ook gebruikt worden om ontbrekende zaken te bespreken (zoals het opzetten van een register en hoe we deze gezamenlijke verantwoordelijkheid uitwerken). Nefarma biedt dan ook graag haar hulp aan bij het inventariseren van nieuwe introducties door middel van een horizonscan (die een overzicht geeft van ontwikkelingen op de korte en middellange termijn). Hierdoor zal het ook mogelijk zijn om tijdig bijeenkomsten voor (GVS-)weesgeneesmiddelen op te zetten, om zo vertragingen in de procedure voor te zijn. In dit kader verdient het ook de aanbeveling het tijdstip van de startbijeenkomst zodanig te kiezen dat het proces voor toelating geen vertraging oploopt.

Flexibel beoordelingskader weesgeneesmiddelen waar partijen achter staan
Nefarma is verheugd over de ontwikkeling van een 'checklist passend bewijs' voor weesgeneesmiddelen, waarmee flexibiliteit kan worden gegenereerd bij de beoordeling van een nieuw weesgeneesmiddel.

Zoals geconstateerd kan de zeldzaamheid van de aandoening er toe leiden dat niet kan worden voldaan aan klassieke onderzoeken om voor vergoeding in aanmerking te komen. Onze leden hebben deze ervaring ook en stellen graag hun kennis voor alternatieve onderzoeksmethodieken beschikbaar. Voor de inzet van de GRADE systematiek bij de beoordeling van weesgeneesmiddelen hebben we wel enige zorgen. Zijn er bijvoorbeeld voldoende data beschikbaar om een dergelijke systematiek toe te passen, wat zijn de belangrijkste uitkomstparameters waarop beoordeeld wordt, etc.? Dit is wat ons betreft een prima onderwerp om tijdens het vooroverleg met relevante partijen te bespreken. Tevens vragen wij u bij de verdere uitwerking van de GRADE-methodiek binnen het Zorginstituut rekening te houden met de specifieke eigenschappen van weesgeneesmiddelen. Wij verwachten dat de toepassing van de GRADE-methode voor zeldzame ziekten vooral zal resulteren in lage scores, en wellicht zelfs zinloos zal blijken vanwege de aard van de data (zie methodologie http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665072.html).

Kosteneffectiviteit binnen het totale afwegingskader
Wij onderstrepen de conclusie van het Zorginstituut dat voor veel weesgeneesmiddelen beperkte gegevens aanwezig kunnen zijn en dat de kosteneffectiviteit in veel gevallen ongunstig zal uitvallen (p 7). Dit is ook de reden van onze zorgen over de inzet van dit pakketcriterium bij de beoordeling van nieuwe weesgeneesmiddelen. Anders dan u op pagina 45 suggereert, is Nefarma niet tegen de inzet van het criterium kosteneffectiviteit in de beoordeling van weesgeneesmiddelen. Wel zijn wij van mening dat dit criterium binnen het totale afwegingskader een minder prominente plaats zou moeten innemen. De andere drie pakketcriteria (noodzakelijkheid, effectiviteit en uitvoerbaarheid) zouden dan ook een belangrijkere plaats moeten innemen. Een marginale toets op kosteneffectiviteit kan bij weesgeneesmiddelen dan ook van grote waarde zijn. Wij zijn benieuwd naar toekomstige ontwikkelingen op dit terrein.

Daarbij is het noodzakelijk de gepresenteerde referentiewaarden (p 47) op een juiste manier te gebruiken (zeker bij weesgeneesmiddelen, waarbij we van te voren vaak al weten dat dit geen zin heeft). Het risico bestaat dat deze afkappunten een eigen leven gaan leiden. Het verleden heeft dit al eerder bewezen. Het zou daarom goed zijn om in het rapport nog explicieter aan te geven op welke wijze met deze getallen wel en niet moet worden omgegaan en welke onzekerheid daaromtrent bestaat.

Prijsstelling weesgeneesmiddelen behoeft genuanceerde benadering
Sommige weesgeneesmiddelen kennen een hoge prijs per patiënt per behandeling, anderen hebben echter hele bescheiden kosten. Een veralgemenisering van weesgeneesmiddelen als ‘exorbitant duur’ gaat dan ook niet op en het enkel benoemen van de kosten van het duurste middel geeft een vertekend beeld. U noemt voor de kosten een aantal argumenten (en tegenargumenten). Wij willen u er op wijzen dat de EU stimuleringsmaatregelen voor weesgeneesmiddelenonderzoek er niet voor niets zijn gekomen. Los daarvan kunnen we constateren dat in Nederland de prijzen van (wees)geneesmiddelen niet hoger zijn dan in vergelijkbare Europese landen. Daarnaast nemen wij de zorgen over de prijzen serieus en ontplooien wij initiatieven die de toegankelijkheid van geneesmiddelen kunnen vergroten. Recente voorbeelden omvatten ziekte-omvattende registers, optimalisatie van het behandelprotocol, 'pay-for-performance' arrangementen, prijs per behandeling en het gebruik van biosimilars (zoals al gemeld vindt u dit in een bijlage aan onze reactie). Dergelijke initiatieven zouden ook bij bepaalde weesgeneesmiddelen kunnen worden toegepast. Wij verzoeken u om in de uiteindelijke versie van uw rapport hiernaar te verwijzen.

Meer aandacht voor problemen rond bekostiging
U omschrijft in uw rapport een aantal situaties waarbij knelpunten kunnen ontstaan bij de inkoop van zorg. Wij willen er nog één toevoegen. Net als u zijn ook wij van mening dat de zorg voor zeldzame aandoeningen geconcentreerd moet zijn in expertisecentra maar hier niet toe beperkt moet zijn.

Deze expertisecentra kunnen echter ook in niet-academische instellingen gelokaliseerd zijn (soms zelfs in het buitenland). Eerder dit jaar leidde dit tot knelpunten met betrekking tot de declaratiemogelijkheden van weesgeneesmiddelen. Het is dan ook gewenst dat zorgpartijen (zorgverzekeraars, academische en niet-academische ziekenhuizen) weesgeneesmiddelen als zodanig bij de contractbesprekingen betrekken en de criteria van beroepsgroepen hierbij volgen en wij verzoeken u ook aan dit aspect aandacht te geven in het definitieve rapport.
Bovendien geldt bijvoorbeeld voor (hemato)oncologische zorg dat deze al snel voldoet aan de EMA definitie van weesgeneesmiddel, terwijl expertise in meerdere centra (ook buiten de academie) in Nederland aanwezig is.

De bekostiging van weesgeneesmiddelen op basis van nacalculatie (zie 3.3.1) blijkt niet altijd mogelijk in de praktijk. Er zijn nog steeds voorbeelden waar het weesgeneesmiddelbudget in de lumsum zit. Wij vragen ons af wat er gaat gebeuren als in een ziekenhuis het budget 'op' is, en de arts een casus van een patiënt voorlegt bij de (landelijke) indicatiecommissie die vervolgens positief beslist: moet het ziekenhuis in kwestie dan toch geld vrijmaken of wordt de patiënt dan doorverwezen naar een ander ziekenhuis? De indicatiecommissie heeft geen vat op de nacalculatie; wie beheert straks het budget voor weesgeneesmiddelen?

Nefarma onderschrijft het weesgeneesmiddelen-arrangement
Nefarma kan zich vinden in het principe van een weesgeneesmiddel-arrangement. Met betrekking tot een aantal instrumenten hebben wij nog wel opmerkingen.

<u>Expertcommissie in plaats van Indicatiecommissies</u>
In onze eerder opgestuurde visie hebben we aangegeven dat er een belangrijke rol voor expertgroepen is bij het vaststellen van klinisch relevante uitkomstmaten, opstellen van behandelrichtlijnen en het aanpassen van behandelprotocollen. Wij vinden het niet juist dat een indicatiecommissie een (bindende) uitspraak kan doen over de behandeling van individuele patiënten. Wij vrezen dat dit kan leiden tot onzekerheid bij patiënten, aantasting van de autonome beslisbevoegdheid van een arts en onnodige vertragingen in de besluitvorming. Daarbij kan invoering van het voorstel van het Zorginstituut leiden tot het ontstaan van een administratieve lastendruk (door rapportageverplichtingen) die vooral kostenverhogend werkt en weinig toegevoegde waarde kent. Ook leidt de instelling van een indicatiecommissie tot een extra hindernis voor intramurale middelen met een hoog risico en voor GVS producten. Zoals eerder aangegeven zien wij meer in het versterken van overleg tussen verschillende expertisecentra (in verschillende landen), wat kan leiden tot meer kennis en een betere (en kosten-effectievere) behandeling voor patiënten. Uit het concept rapport blijkt niet op welk niveau u bij voorkeur de expertcommissie wil instellen.
Het is onduidelijk in het rapport of de door u gewenste indicatiecommissie alleen wordt opgericht als er een beoordeling is gedaan die daar aanleiding toe geeft. Wat als er geen beoordeling is gedaan? Als er ook dan een indicatiecommissie wordt ingesteld dan neemt deze commissie impliciet dus pakketbeslissingen; zij zouden dan per individuele patiënt op de stoel van Zorginstituut Nederland gaan zitten en kunnen besluiten dat een individuele patiënt geen toegang krijgt terwijl er open instroom is voor de intramurale middelen. Dat zou niet wenselijk zijn.

<u>Start- en stopcriteria in goed overleg vaststellen</u>
Wij zijn van mening dat een patiënt te allen tijde recht heeft op een passende en effectieve behandeling. Dat betekent onder meer geen over- of onderbehandeling. Start- en stopcriteria kunnen daar een rol bij spelen maar zijn zeker niet de enige manier om de behandeling verder te verbeteren. Daarbij vragen wij ons af wanneer het Zorginstituut deze criteria wil vaststellen: een belangrijk moment daarvoor is de inventariserende startbijeenkomst.

Daarnaast moet er ook voldoende ruimte zijn om ervaringen uit de dagelijkse praktijk (van zowel behandelaren als patiënten) en uit binnen- en buitenland te kunnen meenemen in de verdere ontwikkeling van de start- en stopcriteria. Ook moet er ruimte zijn voor additionele criteria (naast start- en stopcriteria) die passen bij de aard van de zeldzame aandoening, zoals praktijkervaringen. Tussentijdse evaluatiemomenten waar het mogelijk is deze criteria te herzien/aan te passen kunnen dan ook waardevol zijn.

Wij wensen u veel succes toe met het afronden van dit rapport en hopen dat u daarbij de door ons ingebrachte punten wilt meenemen. Mocht u nog vragen hebben ten aanzien van bovenstaande punten, dan kunt u contact op te nemen met dr P.J.A. Bertens, senior beleidsadviseur Innovatie &n Life Sciences.

Met vriendelijke groet,

Dr. A.G. Schouw
Algemeen directeur Nefarma

Zorgverzekeraars Nederland

Sparrenheuvel 16
Postbus 520
3700 AM ZEIST
Telefoon (030) 698 89 11
Telefax (030) 698 83 33
E-mail info@zn.nl

Zorginstituut Nederland
T.a.v. de heer dr. A. B

Contactpersoon

Doorkiesnummer

Ons kenmerk B-15-3623-apre1

Uw kenmerk

Datum 7 augustus 2015

Onderwerp Reactie op concept-rapport Pakketbeheer weesgeneesmiddelen

Geachte heer B.,

Hartelijk dank voor het toezenden van het concept-rapport Pakketbeheer weesgeneesmiddelen. U heeft ons gevraagd een reactie te geven op dit rapport. Weesgeneesmiddelen vormen een speciale categorie geneesmiddelen. Als het gaat om de afweging tussen gezondheidswinst en kosten, vergt de beoordeling van weesgeneesmiddelen een enigszins andere systematiek dan de beoordeling van niet-weesgeneesmiddelen.
Zorgverzekeraars en ZN zijn in het voortraject betrokken geweest bij de gedachtevorming rond dit advies en wij zien onze input terug in dit rapport. Wij kunnen ons voor het overgrote deel vinden in uw advies en waarderen de manier waarop u dit in consultatie met het veld heeft vorm gegeven.
Uw rapport komt op een goed moment. De discussie over de betaalbaarheid van geneesmiddelen is op dit moment een zeer actueel onderwerp. Hoewel het een goede zaak is dat er nieuwe effectieve geneesmiddelen op de markt komen voor zeldzame ziekten die eerder niet behandeld konden worden, kunnen we niet voorbij gaan aan de financiële consequenties die er aan vast zitten.

Hieronder treft u onze aanvullende opmerkingen op een aantal onderdelen aan.

Wet- en regelgeving
U beschrijft de huidige (Europese) wet- en regelgeving voor weesgeneesmiddelen, waarbij fabrikanten extra patentbescherming krijgen. In de praktijk vragen de fabrikanten, ondanks de extra privileges, nog steeds torenhoge prijzen voor weesgeneesmiddelen. Volgens ons is het van tweeën een: extra privileges met een

reële prijs of gelijke behandeling als andere geneesmiddelen tegen een wat hogere prijs.
Verder zou een weesgeneesmiddelstatus moeten stoppen op het moment dat er indicatie-uitbreiding plaatsvindt of het middel opschuift van een derdelijns- naar een eerstelijnsbehandeling. Het grotere aantal patiënten rechtvaardigt dan niet meer de status aparte en de hoge prijs. Als voorbeeld noemen wij de immunotherapie bij kanker, die vaak in eerste instantie voor een specifieke tumorsoort als weesgeneesmiddel wordt geregistreerd, maar relatief snel indicatie-uitbreiding krijgen voor andere tumorsoorten.
Verder vragen wij u in uw advies aandacht te besteden aan de praktijken van het opnieuw registreren van oude moleculen tegen een torenhoge prijs (bv. 4-aminopyridine, 3,4,-diaminopyridine, sapropterin, dimethylfumaraat en alemtuzumab). In die gevallen zou de goedkope apotheekbereiding betrokken moeten worden in de afweging en het advies aan de Minister om het geregistreerde product wel of niet op te nemen in het verzekerde pakket.

Onderzoek en registries
Weesgeneesmiddelen komen op de markt terwijl er relatief weinig onderzoek gedaan is naar de werkzaamheid en veiligheid. Dit is inherent aan het feit dat er maar weinig patiënten zijn. Volgens ons moet er in Europees verband een verplichting komen dat patiënten meewerken aan een registry, willen we na enige tijd voldoende gegevens kunnen verzamelen over de effectiviteit van een weesgeneesmiddel in de praktijk. Nu weten we vaak na jaren nog niets, vanwege het feit dat elk land individueel onderzoek doet. Het is belangrijk dat patiënten alleen in expertisecentra behandeld worden en er duidelijke start- en stopcriteria voor de behandeling worden ontwikkeld. De stopcriteria dienen op voorhand duidelijk gecommuniceerd te worden aan de patiënten.
Ook zouden registries per indicatie moeten worden opgezet en niet per geneesmiddel. Alleen dan kunnen geneesmiddelen per indicatie ook onderling vergeleken worden.

Beoordeling door ZiNL / indicatiecommissie
Wij vinden het belangrijk dat ZiNL de weesgeneesmiddelen beoordeelt. Beoordeling door ZINL waarborgt een gelijke toegang tot weesgeneesmiddelen voor alle verzekerden. In principe zou de beoordeling op patiëntniveau moeten plaatsvinden. Dit zou een voorwaarde kunnen zijn voor vergoeding door de zorgverzekeraar.

Wij vertrouwen erop u met deze reactie van dienst te zijn geweest.

Met vriendelijke groet,
Zorgverzekeraars Nederland

Mevrouw J.G.W. Lensink,
Waarnemend algemeen directeur

Alexanderstraat 11
2514 JL Den Haag
Postbus 30460
2500 GL Den Haag
T 070 37 37 373
F 070 31 06 530
I www.knmp.nl

Betalingsgegevens
ING Bank 67.79.21.845
KvK Den Haag 27177094

Zorginstituut Nederland
Team Geneesmiddelenzorg
Mw. Angèl L

Datum	11 augustus 2015
Ons kenmerk	FE/20150181
Uw kenmerk	Volgnummer 2015010627
Doorkiesnummer	070-3737144
CC	-
Betreft	Consultatie Pakketbeheer weesgeneesmiddelen

Geachte mevrouw L.,

Hierbij ontvangt u de reactie van de KNMP op het conceptrapport ‘Pakketbeheer weesgeneesmiddelen’. De KNMP verwoordt in dit geval het standpunt van alle apothekers en die van de openbaar apothekers in het bijzonder.

De inhoud van onze reactie vindt u terug in de bijlage.

Met vriendelijke groet,

Frits Elferink
Bureausecretaris

Bijlage: Reactie KNMP op het conceptrapport 'Pakketbeheer weesgeneesmiddelen'

1. **Het Zorginstituut geeft aan dat er meer sturing nodig is op de toepassing van weesgeneesmiddelen om het risico op het basispakket te verkleinen.**
   a. We constateren dat aan de ene kant maatregelen worden getroffen om de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen te stimuleren, aan de andere kant lijken maatregelen getroffen te worden om de risico's bij 'open instroom' in het basispakket te beperken. Zijn deze laatste maatregelen niet contraproductief op de stimulerende maatregelen? We missen de link tussen deze twee typen maatregelen (van twee typen autoriteiten) en een argumentatie over hoe deze twee zich tot elkaar verhouden.
   b. De zorgen rond de betaalbaarheid van weesgeneesmiddelen lijken zich vooral te concentreren rond de 'open instroom' in het basispakket. We missen uitleg in hoeverre de maatregelen en eisen voor 'hoog risico' weesgeneesmiddelen via 'open instroom' zich verhouden tot weesgeneesmiddelen via 'gesloten instroom'.
   c. Eén van de twee zorgpunten betreft de geneesmiddelprijzen en het beslag op met name het budget dat beschikbaar is voor specialistische zorg. We missen een bespreking van de totale kosten voor geneesmiddelen (GVS + intramuraal) en een prognose op zowel de stijgende als de dalende kosten (vervallen van patenten, preferentiebeleid etc.). We denken dat op deze manier de zorgen rond dure weesgeneesmiddelen nog beter inzichtelijk worden.

2. **Het conceptrapport schetst verschillende manieren van prijsstelling van weesgeneesmiddelen**
   a. De KNMP denkt graag mee over nieuwe businessmodellen voor weesgeneesmiddelen. Als beroepsgroep van apothekers spelen we hierin een maatschappelijke rol. We zijn het met het Zorginstituut eens dat 'value based pricing' maatschappelijke en ethische vragen oproept. We menen dat geneesmiddelen geen 'commodities' zijn waarvan de prijs volledig wordt bepaald door wat de klant er (maximaal) voor wil geven. De reden is dat zij te allen tijde bedoeld zijn voor 'het goede', en dat zij altijd te maken hebben met het verbeteren van leven, gezondheid, behandelen van ziekte en voorkomen van sterfte. Bovendien zijn alle Nederlanders verplicht verzekerd en daarmee solidair. We denken meer aan parallellen met maatschappelijk ondernemerschap waarbij bedrijven rekenschap geven van hun maatschappelijke rol, ook in de prijsstelling. Hierover zijn wellicht 'codes of conducts' over af te spreken.
   b. Het is evenwel belangrijk om oog te hebben voor een duurzame geneesmiddelenmarkt. Alternatieve businessmodellen als PPP vinden we een zinvolle weg om uit te proberen. Wel vragen we aandacht voor een rechtvaardige verdeling of inzet van financiële opbrengsten, in lijn met het onder a. beschrevene.
   c. In praktische zin en op korte termijn vinden we dat de overheid een rol kan spelen. Zij kan tegenwicht bieden tegen een te grote verkoopmacht (ook door internationale samenwerking). Wellicht valt ook te denken aan constructies waarbij gesproken wordt over pakketten van geneesmiddelen in plaats van een enkel geneesmiddel. Op deze manier kunnen bedrijven 'bleeders' met 'leaders' compenseren.

3. **Weesgeneesmiddelen met een laag risico**

   Bij weesgeneesmiddelen met een laag risico spreekt het rapport van het veld, dat zelf bepaalt wanneer er sprake is van voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk. Hierbij worden expertisecentra, beroepsgroepen en de zorgverzekeraars genoemd. We begrijpen de toetsende rol van de zorgverzekeraar, maar zijn van mening dat de inhoudelijke beoordeling zelf door expertisecentra en zorgprofessionals wordt uitgevoerd. Wel zijn we het ermee eens dat de zorgverzekeraar bij twijfels de expertise van het Zorginstituut inroept.

4. **Effectiviteit**

We onderschrijven de inspanningen die het Zorginstituut doet om ‘passend bewijs’ vorm te geven voor geneesmiddelen voor een beperkt aantal patiënten. We kijken met belangstelling naar de flexibele toepassing van beoordeling (GRADE) , nieuwe methoden als n=1 en een verschuiving naar ‘real-world evidence’ onderzoek. De KNMP draagt graag bij aan pilots en de uitvoering hiervan. In het rapport blijven evenwel RCT’s de gouden standaard, we vragen ons af in hoeverre dit standhoudt gezien de ethische aspecten (placebo’s, gebrek aan vergelijkend geneesmiddel) van gerandomiseerd onderzoek bij aandoeningen met een ‘unmet medical need’.

5. **Instrumenten voor bevordering en monitoring van (kosten)effectiviteit**

    a. We herkennen de behoefte en noodzaak om meer inzicht te krijgen in de (kosten)effectiviteit van geneesmiddelen waarover twijfels bestaan. Evengoed vragen we aandacht voor transparantie in de maatschappelijke kosten van het toepassen en uitvoeren van deze instrumenten in relatie tot de risico’s op het geneesmiddelenbudget. Hoe wegen deze tegen elkaar op?
    b. Vervolgens vragen we aandacht voor de kosten voor de concrete uitvoering. Hierbij gaat het om materiële kosten, maar ook om de kosten die professionals maken voor het bijdragen aan dit maatschappelijke probleem. De KNMP draagt graag bij aan dergelijke discussies, omdat we voorzien dat deze activiteiten apothekers uit het gehele zorgcontinuüm kunnen treffen.
    c. Bij farmaceutische zorg gaat het om een zorgcontinuüm waarbij alle farmaceutische zorgverleners naadloos met elkaar dienen samen te werken. Vanwege de impact en betrokkenheid van apothekers uit het gehele zorgcontinuüm neemt de KNMP graag deel aan de activiteiten en commissies die centraal worden ingesteld voor het inzetten van de instrumenten. Daar waar professionals op persoonlijke titel worden gevraagd, verzoeken we om dezelfde reden om zowel ziekenhuis- als openbaar apothekers in te zetten (bijvoorbeeld de indicatiecommissie).
    d. De KNMP draagt ook graag in praktische zin bij. We verwijzen bijvoorbeeld naar de gegevensverzameling van verschillende apothekerspartijen, patiëntenregisters met patiënten die geneesmiddelen gebruiken in de eerste lijn inclusief hun gebruikshistorie. Deze gegevens zouden bijvoorbeeld verrijkt kunnen worden met informatie over bijwerkingen en geneesmiddelinteracties. Juist van geneesmiddelen waarvan de veiligheid- en effectiviteitsgegevens beperkt zijn, is het belangrijk om (onbekende) bijwerkingen en (onbekende) geneesmiddelinteracties te identificeren en bij te houden. Gezien de grote kans op comorbiditeit en comedicatie is het zinvol het geneesmiddelengebruik over dit hele zorgcontinuüm (eerste én tweede lijn) in ogenschouw te nemen in de monitoring. De (uitbreiding van) gegevens die (ziekenhuis-)apothekers hebben vullen elkaar aan, en het totaal is weer een waardevolle aanvulling voor patiëntregisters in het algemeen. Ook in het opstellen en bewaken van start- en stopcriteria zien wij een bijdrage van apothekers uit het hele zorgcontinuüm.
    e. We achten het belangrijk om patiënten met dergelijke middelen goed persoonlijk te ondersteunen. Wanneer gewerkt wordt via gespecialiseerde centra is concentratie en doorontwikkeling van expertise van grote waarde. Aan de andere kant ontbreekt het aan een ‘zorgverlener om de hoek’ die de patiënt ondersteunt in het gebruik en de therapietrouw. Hieraan willen apothekers bijdragen als laagdrempelige geneesmiddelexperts. Het zou jammer zijn als door onzichtbare therapie-ontrouw een onderschatting wordt gemaakt van de effectiviteit.

6. **Registers**

Het rapport verwijst naar een project om inzicht te krijgen in bestaande patiëntregisters. We maken u voor de volledigheid graag attent op de ‘Inventory Patient Registries in the Netherlands’ (2012) opgesteld in het kader van het ZonMW-programma ‘Rational Pharmacotherapy in the Netherlands’. Het is zeer goed mogelijk dat hier van op de hoogte bent.

7. Indicatiecommissie

We begrijpen de onafhankelijkheid van een indicatiecommissie en het voordeel om afwegingen die buiten de directe arts-patiëntrelatie liggen door de commissie op te vangen. Wel vragen we ruimte voor individuele afwegingen die anders zijn dan op populatiegegevens en –doeleinden gebaseerde criteria.

8. Overig

Op pagina 55 van het rapport staat: "Apothekers zijn van mening dat de beroepsgroep verantwoordelijk is voor opzetten/ uitvoeren van een register". Wat wordt bedoeld is dat de beroepsgroep medeverantwoordelijk is voor het bijdragen aan het opzetten/ uitvoeren van een register voor zover dit te maken heeft met de expertise van desbetreffende beroepsgroep. We vragen om deze passage aan te passen zodat deze geen misverstanden oproept.

Zorginstituut
Nederland T.a.v. A.J. L

Datum: 11 augustus 2015
Betreft: Reactie conceptrapport Pakketbeheer Weesgeneesmiddelen

Geachte mevrouw L.,

Graag danken wij u voor het toesturen van het conceptrapport 'Pakketbeheer weesgeneesmiddelen'. Dankzij geneesmiddelen kunnen miljoenen mensen meedoen: op het werk, aan een opleiding, in familieverband en de vriendenkring. We leven steeds langer en gezonder, mede dankzij innovatieve geneesmiddelen. Ook voor steeds meer weesziekten bestaan betere behandelmogelijkheden en er ligt nog veel in het verschiet. Het is daarom van groot belang dat er optimale en tijdige toegang is tot deze waardevolle producten voor patiënten die dat nodig hebben. Nu én in de toekomst. Wij hebben het rapport daarom met veel interesse gelezen en geven graag een reactie.

In het rapport komt u tot de volgende drie conclusies:
1. Weesgeneesmiddelen kunnen beoordeeld worden volgens de huidige pakketprincipes.
2. Toegankelijkheid en betaalbaarheid staan onder druk door exorbitant hoge prijzen
3. Bevorderen toegankelijkheid en doelmatigheid door afsluiten van arrangementen.

Onderstaand geven wij een reactie per conclusie.

1. Beoordelingsproces weesgeneesmiddelen

HollandBIO is het met u eens dat weesgeneesmiddelen beoordeeld kunnen worden volgens de principes van het pakketbeheer. Daarbij is het wel van belang dat er voldoende rekening wordt gehouden met de bijzondere omstandigheden bij weesgeneesmiddelen, zoals:

- de vaak geringe aantallen patiënten en de daardoor beperkte gegevens uit (gerandomiseerde) klinische studies.
- de heterogeniteit van de ziekte in de onderzochte patiëntenpopulatie waardoor resultaten uit klinisch onderzoek vaak een grote spreiding laten zien.

Deze bijzondere omstandigheden hebben hun weerklank op alle pakketcriteria: noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid. Het is daarom van belang om alle pakketcriteria bij de beoordeling te betrekken, met daarin aandacht voor de zeldzaamheid en ernst van een ziekte, de beschikbaarheid van alternatieve behandelingen en de impact van de behandeling op de overleving en kwaliteit van leven van de patiënt (met hierin de ziektelast meegewogen). Uitspraken uitsluitend op basis van kosteneffectiviteit doen geen recht aan de werkelijkheid en zijn daardoor onwenselijk.

Bezoekadres
Loire 150, gebouw C (Synthesium)
2491 AK The Hague

Postadres
Postbus 443
2260 AK Leidschendam

+31 (0)70 337 87 64 info@hollandbio.nl www.hollandbio.nl

Bij de bepaling van de kosteneffectiviteit dient de inspanning van de fabrikant om gegevens te verstrekken voor dit criterium, in verhouding te staan tot de rol van dit pakketcriterium bij de besluitvorming over de vergoeding van weesgeneesmiddelen. De 'Marginale toetsing KE', die aan het eind van bijlage 3b staat vermeld, kan daarin balans brengen. Wij zien de uitwerking van dit voornemen dan ook met interesse tegemoet.

Wij zien geen rationale voor het specifiek bij weesgeneesmiddelen toevoegen van het kostencriterium van meer dan 25 duizend euro per patiënt per jaar. Het financiële risico zit hem immers in de totale budget impact en deze is gewaarborgd binnen de totale kostengrens van 2,5 miljoen euro per jaar. U geeft in het rapport aan dit criterium toe te voegen om tot beoordeling over te kunnen gaan in het geval er twijfels zijn over de kosteneffectiviteit of indien te verwachten valt dat een indicatiegebied op korte termijn zal worden uitgebreid. Ons inziens ondervangen de huidige criteria deze situaties al en is een extra kostencriterium overbodig.

2. Toegankelijkheid en hoge prijs weesgeneesmiddelen

In het rapport geeft u aan dat de toegankelijkheid en betaalbaarheid van behandelingen met weesgeneesmiddelen onder druk staat door de "exorbitant hoge prijzen" van weesgeneesmiddelen. Wij maken bezwaar tegen deze formulering. Naast dat het te betwijfelen valt of het niet nader onderbouwde gebruik van het subjectieve begrip "exorbitant" wel op zijn plek is in het rapport, lopen de prijzen van de verschillende weesgeneesmiddelen en de kosten per patiënt sterk uiteen. Het is dan ook niet terecht om de prijs van deze geneesmiddelen generaliserend te bestempelen als "exorbitant hoge prijzen" en de kosten per patiënt als "hoge kosten". Tot slot geven de in het rapport gebruikte cijfers geen reden voor de woordkeus. De stijging in uitgaven aan weesgeneesmiddelen, een verviervoudiging tussen 2006 en 2012, houdt gelijke tred met het toegenomen aantal goedgekeurde weesgeneesmiddelen en het toegenomen aantal behandelde patiënten.

Verder geeft u aan dat er een gebrek aan inzicht is in de prijsopbouw van (wees)geneesmiddelen. U illustreert dit op pagina 21 aan de hand van het middel Myozyme® dat door wetenschappers van de Universiteit Utrecht voor een veel lagere prijs geproduceerd zou kunnen worden. Deze vergelijking gaat mank. Zoals ook aangegeven in het rapport zijn in deze lagere prijs alleen (indicatieve) productiekosten meegenomen en geen investeringen die nodig zijn voor het bouwen van een fabriek en de kosten voor de goedkeuring en registratie. Het is daarom nog maar de vraag of dit materiaal ooit in voldoende hoeveelheden en van gegarandeerde kwaliteit voor deze prijs geproduceerd kan worden om patiënten met de ziekte van Pompe te behandelen. Wij verzoeken u dan ook om dit voorbeeld niet in het definitieve rapport op te nemen.

Tot slot zetten wij vraagtekens bij de onderbouwing van deze conclusie in het rapport. De door partijen ingebrachte aspecten als bekostiging van de zorg, de prijsstelling en de inkoop van zorg door zorgverzekeraars, geven meer een mening en toekomstvisie weer dan een onderbouwing op feiten. Wij zijn dan ook van mening dat deze problematiek als zodanig in het rapport benoemd zou kunnen worden en niet thuis hoort bij de conclusies. Ons streven is dat elke patiënt toegang heeft tot de best mogelijke behandeling, nu en in de toekomst. Het realiseren van een duurzaam betaalbaar zorgsysteem is hierbij cruciaal, waarvan weesgeneesmiddelen een deel zijn. Als advies geeft u daarvoor het ministerie van VWS mee, om samen met andere partijen na te denken over andere

businessmodellen voor de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen. Wij zijn graag bereid om hierover mee te denken.

3. Weesgeneesmiddelenarrangement

Wij onderschrijven het belang van het vastleggen van afspraken die rondom een vergoedingsbeslissing worden gemaakt, zoals met het weesgeneesmiddelenarrangement wordt beoogd. Met betrekking tot de individuele onderdelen van een dergelijk weesgeneesmiddelenarrangement hebben wij enkele opmerkingen, zoals hieronder weergegeven.

Indicatiecommissie

Wij stellen voor om in het rapport de indicatiecommissie een **expert**commissie te noemen. De reden daarvoor is dat dit beter weergeeft wat de voornaamste taken van zo’n commissie zijn. Volgens ons zijn die om, in nauwe samenwerking met het expertisecentrum, de beroepsgroep te ondersteunen bij het opstellen van (inter)nationale behandelprotocollen en richtlijnen en start- en stopcriteria te evalueren en indien nodig te herformuleren. De benaming indicatiecommissie zoals die nu in het rapport wordt gebruikt, lijkt met name te verwijzen naar de adviserende rol van een commissie in de afweging over de behandeling van individuele patiënten. Dat zou niet de primaire taak van zo’n commissie moeten zijn. Rondom die advisering dient, in overleg met het expertisecentrum, vooraf goed vastgelegd te worden hoe ver de verantwoordelijkheid van de commissie gaat. De uiteindelijke beslissing of een patiënt met een zeldzame ziekte behandeld wordt met een weesgeneesmiddel ligt bij de behandelend arts in samenspraak met de patiënt. Procedures rondom een expertcommissie mogen in ieder geval geen tijdsvertraging veroorzaken in de aanvang van de behandeling van patiënten. Wij denken wel dat besluitvorming over de behandeling van individuele patiënten gebaat is bij het functioneren van een multidisciplinaire commissie binnen een expertisecentrum voor zeldzame ziekten. Daarvan bestaan reeds succesvolle praktijkvoorbeelden.

De samenstelling van een expertcommissie moet aansluiten bij de specifieke situatie bij een bepaald weesgeneesmiddel, bijvoorbeeld het aantal expertisecentra of het aantal beschikbare onafhankelijke experts. De organisatie en samenstelling van de expertcommissies moet niet ingewikkelder worden gemaakt dan nodig. Wij kunnen ons situaties voorstellen waarbij de expertcommissie geheel binnen een bestaand expertisecentrum georganiseerd kan worden.

Wij vinden de borging van de betrokkenheid van patiëntenverenigingen bij de expertcommissies belangrijk. Zij hebben in het rapport zelf ook aangegeven betrokken te willen worden bij de totstandkoming van richtlijnen en behandelprotocollen en de ontwikkeling van start- en stopcriteria. Wanneer het niet de primaire taak is van de expertcommissies om te adviseren en oordelen over de behandeling van individuele patiënten is dit ook mogelijk.

Voor het evalueren van het gebruik van het weesgeneesmiddel in de praktijk en bevindingen te rapporteren aan het Zorginstituut, zorgverzekeraars en patiëntenvereniging, is de betrokkenheid van de fabrikant van toegevoegde waarde, onder meer vanwege hun betrokkenheid bij registers.

Start- en stopcriteria

Ontwikkeling van start- en stopcriteria is een belangrijk onderdeel van het optimaliseren van behandelingen met weesgeneesmiddelen. Wij vragen ons echter af of deze criteria al voldoende onderbouwd kunnen worden op het moment van de besluitvorming over de vergoeding (zoals in paragraaf 4.2.2. staat vermeld). In het weesgeneesmiddelenarrangement dienen afspraken te worden gemaakt over de ontwikkeling van de start- en stopcriteria. Daarbij is het juist van belang dat ervaring met de toepassing van een middel in de dagelijkse praktijk, inclusief ervaringen van patiënten zelf, wordt betrokken.

Registers

Brede, op de indicatie gerichte, (Europese) registers zijn van belang voor kwaliteitsverbetering en het in beeld brengen van de doeltreffende toepassing van weesgeneesmiddelen. Dit vraagt om publiek-private samenwerking en bekostiging. De expertcommissies kunnen hun kennis en ervaring inzetten bij de ontwikkeling en uitvoering van de registers waarbij ook een duidelijke rol is weggelegd voor fabrikanten. Zij zijn als registratiehouder verantwoordelijk en betrokken door de invulling van de 'post-approval commitments', die vaak volgen op de goedkeuring van een (wees)geneesmiddel door de EMA. De invulling die fabrikanten geven aan 'post-approval commitments' kunnen op zichzelf ook een basis zijn voor het in beeld brengen van de doeltreffende toepassing van weesgeneesmiddelen.

Wij zijn er trots op dat de biotech sector voor steeds meer weesziekten geneesmiddelen ontwikkelt. Snelle toegang tot deze nieuwe weesgeneesmiddelen is voor patiënten vaak van levensbelang. Wij waarderen daarom uw aandacht en inzet om voor deze geneesmiddelen passend beleid te formuleren voor toelating tot het verzekerde pakket. Wij wensen u daarom veel succes met het afronden van het rapport en hopen dat u bovengenoemde punten daarin meeneemt. Mochten er naar aanleiding van deze punten vragen zijn, dan zijn wij natuurlijk altijd bereid om een nadere toelichting te geven.

Met vriendelijke groet,

Annemiek Verkamman
Directeur HollandBIO

VSOP

VOOR ZELDZAME EN GENETISCHE AANDOENINGEN

t.a.v. A. L

Soest, 28 augustus 2015

Referentie: MD\15-147
Betreft: Reactie op conceptrapport Pakketbeheer Weesgeneesmiddelen (juni 2015)

Geachte mevrouw L.,

Hartelijk dank voor het toezenden van het conceptrapport Pakketbeheer Weesgeneesmiddelen. Als koepelorganisatie van patiëntenorganisaties voor zeldzame en genetische aandoeningen hebben we in het voortraject al een actieve bijdrage geleverd en willen wij ook nu graag onze adviezen onder uw aandacht brengen.

Wij vonden het noodzakelijk om onze lid organisaties (waaronder Spierziekten Nederland en VKS) te consulteren in een bijeenkomst op 25 augustus, waarbij ook Patiënten federatie NPCF en Leven met Kanker, betrokken waren. Vandaar dat we de o.i. krappe deadline van 11 augustus niet hebben gehaald. Wij vertrouwen er op dat het zorginstituut onze punten nog kan meenemen in het aangepaste rapport dat zal worden besproken in de ACP vergadering van 25 september.

Mede gezien de groei van de bestedingen aan dure geneesmiddelen en de wens om toch innovaties te kunnen blijven toepassen voor personen met een zeldzame aandoening, hebben wij begrip voor de aanvullende maatregelen bij het pakketbeheer van weesgeneesmiddelen. Wij zien deze instrumenten, zoals registers, formuleren van start en stop criteria, dan ook als middelen om, naast het stimuleren van doelmatig en gepast gebruik van geneesmiddelen, ook de zorg voor personen met een zeldzame aandoening te verbeteren. Mede door de recente erkenning door de overheid van ruim 200 expertise centra voor zeldzame aandoeningen (zie http://www.nfu.nl/actueel/minister-erkent-expertisecentra-zeldzame-aandoeningen) verwachten we dat doel nu beter verwezenlijkt kan worden.

De in het conceptrapport voorgestelde vroege betrokkenheid van patiëntenorganisaties en overige veldpartijen is een hele verbetering met de werkwijze uit het verleden en heeft onze volledige instemming.

Graag concentreren we ons in deze schriftelijk reactie op hoofdstuk 4 - het weesgeneesmiddelen arrangement en de instrumenten om additionele data te verkrijgen over start en stop criteria, de opzet voor registers en de taken en verantwoordelijkheden van de indicatiecommissies.

Weesgeneesmiddelenarrangement
Wat betreft het ontwikkelen van start- en stop criteria: indien er met spoed een middel ingezet moet bij een bepaalde patiënt, dienen deze criteria niet vertragend te werken, met gezondheidsschade tot gevolg. Ons advies is om in het rapport op te nemen dat hierover vooraf goede afspraken dienen te worden gemaakt. Deze start en stop criteria dienen ook inzichtelijk te zijn voor alle belanghebbenden.

Indicatiecommissies

Evidence-based medicine betreft de integratie van drie bronnen van kennis: wetenschappelijk bewijs, expertise en ervaringen van zorgprofessionals, expertise en ervaringen van patiënten. Patiënten kunnen zorgverleners en anderen helpen om te begrijpen hoe het is om met een ziekte of aandoening te leven en welke aspecten door hen als relevant beschouwd worden voor kwaliteit van leven. De door ons geconsulteerde patiëntenorganisaties vinden het essentieel om betrokken te worden bij de totstandkoming van PICO, richtlijnen en protocollen en bij de ontwikkeling van start en stopcriteria. De taken van de indicatiecommissie in ogenschouw genomen, vinden wij dat daarom dat een patiëntvertegenwoordiger lid dient te zijn deel van de Indicatiecommissie. Na beraad en consultatie komen we hiermee dus terug op ons eerder advies in dezen.

Wij adviseren u de taakstelling van de Indicatiecommissie ruim te omschrijven. Wij denken daarbij met name aan de mogelijkheid ook adviezen uit te brengen betreffende het gebruik van (off-label) medicatie bij (complicaties van) de behandeling. In de inleiding verwijst u naar het Nationaal Plan Zeldzame Ziekten (NPZZ) en de aanbeveling om te zorgen voor een consistent beleid ten aanzien van aanspraak en vergoeding van weesgeneesmiddelen. Graag verwijzen we dan ook naar aanbeveling 4.3.3.3 uit het NPZZ: *Noodzakelijk is onderzoek en dataverzameling ten aanzien van de off-label toepassing van geneesmiddelen bij zeldzame ziekten, zodat ze – na positief advies van CVZ- kunnen worden vergoed.* Het off-label gebruik van geneesmiddelen is een knelpunt dat ook genoemd wordt in reacties van FMS en UMCs op het recente NZA onderzoek *naar de toegankelijkheid en betaalbaarheid van geneesmiddelen in de medisch specialistische zorg*.

Wat betreft 'gepast gebruik', willen we ook het belang van therapietrouw en goede ondersteuning van patiënten hierbij benadrukken.

Registers

We juichen het opzetten van registers voor lange termijn monitoring van personen met zeldzame aandoeningen toe en pleiten voor meerdere doelen van registers: naast HTA, vooral ook verbetering van de kwaliteit van de zorg, wetenschappelijk en postmarketing onderzoek, en mogelijk ook farmacovigilantie. Dit vraagt om publiek- private samenwerking en bekostiging.

Het verheugt ons dat de registers ziekte specifiek worden en dat ook data van onbehandelde personen met een de desbetreffende diagnose zullen worden verzameld.

Graag wijzen we daarbij op het belang van historische data in verband met het in kaart brengen van het natuurlijk beloop van een aandoening. We adviseren u ook dit onderdeel te laten zijn van de registers.

Patiëntenorganisaties dienen formeel betrokken te zijn rol bij inrichten en beheren van registers. Als 'best practice' noemen wij de CF registratie die in beheer is van de patiëntenorganisatie NCFS. De betrokkenheid van veldpartijen bij registers is in het algemeen onvoldoende uitgewerkt in het rapport. We wijzen op een tweetal aanbevelingen uit het NPZZ; (1) *Onderzoek naar natuurlijk beloop en naar start- en stopcriteria, dosis en frequentie, kan informatie opleveren over de doelmatige inzet van weesgeneesmiddelen (aanbeveling* 4.3.3.2, *NFU en UMC's, Nefarma en Biofarmind (nu HollandBio))* en (2) *Registers en biobanken dienen een integraal onderdeel te zijn van Nederlandse expertisecentra voor zeldzame ziekten en voor zover mogelijk aansluiting te zoeken bij registratie in andere landen Daarbij dient het bijhouden van een patiëntenregister/databank van mensen met zeldzame ziekten te worden bekostigd (aanbeveling* 5.3.11, *NFU, ZN).*

Registraties dienen, als noodzakelijke infrastructuur binnen de zorg, structureel bekostigd te worden, bijvoorbeeld uit de DBC/DOT.

Wat betreft monitoring van uitkomsten van behandeling dienen patiënten bij te dragen tot de ontwikkeling van PROs en PROMs [1]. Dit komt in het huidige rapport onvoldoende aan de orde.

Toerusting van patiëntenorganisaties
Het is essentieel dat patiëntenorganisaties hun perspectief in kunnen brengen betreffende HTA. Toerusting en scholing van patiëntenorganisaties voorafgaand aan hun daadwerkelijke betrokkenheid bij een HTA-traject is daarvoor noodzakelijk. Ook kan het noodzakelijk zijn dat patiëntenorganisaties in een dergelijk traject begeleid worden door een deskundige medewerker die werkzaam is bij een koepelorganisatie met expertise op dit terrein, zoals de VSOP.

Tot slot nog een tweetal tekstuele opmerkingen:
De beschreven methodiek geldt voor alle weesgeneesmiddelen, uitgezonderd de oncologische. Aangezien dit ongeveer de helft van de middelen met een weespredicaat betreft, adviseren wij deze uitsluiting in het begin van het rapport te vermelden.

Wij vinden het opnemen van de alinea over de bereiding van geneesmiddelen van Pompe en Fabry in de academie een ongelukkige keuze. Voor bio-similars gelden veel strengere eisen dan voor toelating van chemisch generieke middelen. De academie moet ook aan alle regels voor toelating van een bio-similar voldoen. De ontwikkel- en productiekosten zullen ook in dit geval veel hoger uitvallen. De opmerkingen in het rapport vinden wij prematuur en scheppen bij alle partijen onrealistische verwachtingen.

Samenvattend adviseren wij u het volgende:
- Een patiëntvertegenwoordiger dient volwaardig lid te zijn van de indicatiecommissie
- De taakstelling van de indicatiecommissie moet ruim omschreven worden, zodat naast doelmatig gebruik van weesgeneesmiddelen ook kwaliteit van zorg voor personen met een zeldzame aandoening verbetert
- Patiëntenorganisaties dienen formeel betrokken te zijn rol bij inrichten en beheren van registers
- Aandoening-specifieke, niet product-gerelateerde registers dienen meerdere doelen te dienen en daarvoor structureel bekostigd te worden
- Toerusting en scholing van patiëntenorganisaties voor een HTA traject is noodzakelijk
- Financiering van de noodzakelijke rol en taken van patiëntenorganisaties zoals hierboven beschreven

Deze reactie is afgestemd met de Patiënten federatie NPCF en Leven met Kanker.

Wij wensen u veel succes met het verwerken van onze adviezen en het afronden van het rapport.

Met vriendelijke groet,

Cor Oosterwijk
directeur

Mariette Driessens
beleidsmedewerker onderzoek

---

[1] http://www.vsop.nl/nl/publicaties/diverse-brochures-download/patientenparticipatie-bij-patient-reported-outcome-measures-proms/

Input Federatie Medisch Specialisten voor rapport Pakketbeheer weesgeneesmiddelen

Het rapport is een belangrijke rol weggelegd voor expertisecentra. De Federatie Medisch Specialisten kijkt iets anders tegen de 'invulling' van expertisecentra aan dan in het rapport geschetst. Hieronder een korte beschrijving van het idee vanuit de Federatie. Dit idee vormt de aanzet en de basis van een standpunt van de Federatie over weesgeneesmiddelen en zal op korte termijn verder worden uitgewerkt:

De expertisecentra zijn vaak betrokken bij de klinische trials met weesgeneesmiddelen vóór registratie, en bij adviezen tijdens het registratieproces. In deze vroege fase, dienen de centra al te beginnen met het opzetten van een organisatie die na de marktintroductie zorg draagt voor een optimaal gebruik van het nieuwe weesgeneesmiddel. Een vroege voorbereiding is essentie el om optimaal bij te dragen aan de introductie van het nieuwe weesgeneesmiddel in de Nederlandse gezondheidszorg. Vanwege hun grote kennis en ervaring met de weesziekte (en vaak ook al met de nieuwe behandeling), kunnen de expertisecentra samen met andere belanghebbende partijen, zoals verzekeraars en patiëntenverenigingen en overheidsinstanties, een "consilium" vormen dat behandelcriteria vaststelt en afspraken maakt over het beheer van gegevens en over vergoedingen. Dit "consilium" besluit dan ook over de instelling van de werkgroepen of behandelteams die de afspraken voor individuele patiënten in de praktijk gaan brengen.

Deze 'centrale richtlijnen' vormen de basis voor de behandeling van individuele patiënten met het weesgeneesmiddel. De toepassing van de behandelrichtlijnen komt in handen van bevoegde en deskundige werkgroepen/behandelteams, die worden benoemd door het betreffende "consilium". Een werkgroep/behandelteam wordt samengesteld uit een medisch expert-team (bestaande uit behandelaars van het ziektebeeld) en een onafhankelijk arts/ziekenhuisapotheker (bijvoorbeeld een klinisch-farmacoloog). Vertegenwoordigers van de verzekeraars en de patiëntenverenigingen maken geen deel uit van de werkgroepen/behandelteams en zijn dus niet betrokken bij beslissingen over individuele patiënten. Zij worden wel als lid van een "consilium" geïnformeerd over de algemene toepassing van de richtlijnen. Bij zeer zeldzame aandoeningen zal de werkgroep vaak voortkomen uit het expertisecentrum dat deel uitmaakt van het "consilium" voor de betreffende aandoening. Bij vaker voorkomende weesziekten kunnen per ziektebeeld meerdere (regionale) expertisecentra worden opgericht. Indien voor één ziektebeeld meerdere expertisecentra zijn benoemd, worden de handelswijzen van de afzonderlijke centra regelmatig onderling vergeleken.

De werkgroep/behandelteam buigt zich over aanvragen van individuele behandelingen van patiënten met een weesziekte, maar neemt niet noodzakelijkerwijs de gehele behandeling over. De werkgroep/behandelteam speelt een belangrijke rol bij een drietal aspecten: 1) bevestiging van indicatie, 2) registratie van effecten, en 3) vaststellen van stopcriteria. Bij vaker voorkomende weesziekten of behandelingen die minder duur of complex zijn of waarmee meer ervaring is verkregen, kan de controle (geleidelijk) worden gedecentraliseerd (bijvoorbeeld door erkenning van lokale expertiseteams) of verminderd (bijvoorbeeld door steekproeven, of door beheer van een centrale database met behandeleffecten die door lokale behandelaars wordt bijgehouden).

De Federatie Medisch Specialisten komt binnenkort met een "standpunt Weesgeneesmiddelen" waarin dit idee verder wordt uitgewerkt. Duidelijk is dat medisch specialisten een rol moeten spelen bij de totstandkoming van de expertisecentra en de ontwikkeling van meetinstrumenten en behandelcriteria. De inhoudelijke (wetenschappelijke en klinische) expertise is immers essentieel voor het functioneren van deze centra. Medisch specialisten vormen in onze visie de basis van een "consilium" waarbinnen een intensieve samenwerking met alle betrokken partijen van groot belang is.

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen

Zorginstituut Nederland
De heer prof. dr. A. B

Behandeld door

Datum	**Uw referentie**	**Onze referentie**	**Pagina**
2 september 2015	-	10010779/hk.bj	1/3

Onderwerp
Reactie NVZ op conceptrapport "Pakketbeheer geneesmiddelen"

Geachte heer B.,

Hartelijk dank voor uw uitnodiging een reactie te geven op het conceptrapport "Pakketbeheer geneesmiddelen" dat wij deze zomer van u ontvingen. Met deze brief maken wij daarvan graag gebruik.

Om de risico's van opname in de basisverzekering van weesgeneesmiddelen te beheersen, adviseert u een pakket aan maatregelen. De volgende elementen maken hiervan deel uit: een onafhankelijke indicatiecommissie die gaat beoordelen of een patiënt in aanmerking komt voor een geneesmiddel; ontwikkelen van start-stop criteria voor de behandeling en het verzamelen van data en monitoren van het gebruik middels het opzetten of aansluiten bij patiëntenregisters. Ook adviseert u onderzoek naar alternatieve mogelijkheden om weesgeneesmiddelen te ontwikkelen en op de markt te brengen, om zodoende het exorbitant hoge prijsniveau neerwaarts te beïnvloeden.

De NVZ heeft uw rapport bestudeerd en ook aan de leden ter becommentariëring voorgelegd. Wij denken dat het rapport de problematiek van dure weesgeneesmiddelen goed beschrijft. De door u aanbevolen instrumenten zullen naar verwachting bijdragen aan het beheersen van de kosten en het toegankelijk houden van deze zorg. Wij kunnen de aanbevelingen die u in het rapport doet, dan ook onderschrijven. Wel valt op dat met de voorgestelde aanpak de lastige afwegingen rondom het al dan niet voorschrijven van weesgeneesmiddelen weer grotendeels bij het zorgveld worden neergelegd. Vroeg of laat zullen keuzes moeten worden gemaakt welke zorg nog wel of niet meer uit de basisverzekering wordt vergoed. Dat is een verantwoordelijkheid van de politiek (zie ook onze brief van 3 juni 2015 met reactie op uw rapport "Kosteneffectiviteit in de praktijk").

Wij hebben een aantal punten die wij graag aan u willen meegeven, voor de finalisering van het rapport. Ook zijn deze punten relevant bij de eventuele verdere uitwerking van de aanbevelingen:

1. In de notitie wordt geregeld verwezen naar expertisecentra die de zorg voor zeldzame aandoeningen leveren. Dit zijn vaak umc's, maar ook hiervoor gekwalificeerde (topklinische) algemene ziekenhuizen en categorale instellingen leveren deze zorg en zijn nauw betrokken bij onderzoek.
   Ook zijn er verschillende leden van de NVZ die als satellietcentrum nauw samenwerken met expertisecentra. Wij vragen u om dit punt in het rapport ook te vermelden (pag. 23).

Oudlaan 4
T 030 273 98 83

Postbus 9696
3506 GR Utrecht

nvz@nvz-ziekenhuizen.nl
www.nvz-ziekenhuizen.nl

KvK Utrecht 40482194

In uw rapport geeft u enerzijds aan het belangrijk te vinden dat een patiënt indien mogelijk dichtbij huis behandeld kan worden (pag. 22). Dit is in tegenspraak met de zinsnede op pag. 23 waarin expertisecentra geadviseerd wordt tijdig aan de slag te gaan met het centraliseren van zorg. De NVZ ziet concentratie niet als doel op zich; het uitgangspunt moet zijn goede kwaliteit van zorg waarbij rekening gehouden wordt met de individuele situatie van de (vaak jonge) patiënt.

2. Wij vinden het met u belangrijk dat snel na de beoordeling duidelijk is voor alle partijen, bij welke instellingen deze zorg op kwalitatief verantwoorde wijze beschikbaar is. Ten aanzien van het verstrekken van oncolytica weesgeneesmiddelen (die overigens vooralsnog buiten de voorgestelde werkwijze vallen) merken wij op dat bepaalde weesgeneesmiddelen zoals lenalidomide of pomalidomide breed kunnen worden ingezet en ook in verschillende algemene ziekenhuizen worden voorgeschreven. Deze instellingen voldoen aan de kwaliteitscriteria die de HOVON hieraan stelt. Het is goed als zorgverzekeraars en patiënten hiervan op de hoogte zijn. Dat is nu nog niet altijd het geval (pag. 23).

3. U wilt partijen in een vroeg stadium betrekken bij de beoordeling (paragraaf 3.1.3). Op het moment dat u hiertoe overgaat, wilt u hiervoor een bijeenkomst organiseren. De NVZ wil hierbij graag betrokken zijn.

4. Wij constateren dat fabrikanten het aantrekkelijk vinden voor steeds kleinere groepen geneesmiddelen te ontwikkelen. Hierdoor kunnen zij in aanmerking komen voor de voordelen van een weesregistratie. We zijn met u van mening dat het goed is als in Europees verband dit beleid wordt geëvalueerd en maatregelen worden genomen die de marktwerking en prijsconcurrentie bevorderen op dit gebied. Dat punt zou nog meer kunnen worden benadrukt in het rapport.

5. Wij onderschrijven met u het belang van patient registries om de inzet van deze zorg te monitoren en evalueren. Echter de organisatie en financiering van deze registries zijn op dit moment nog niet goed geregeld. Het is daarom goed dat u het punt van de financiering noemt in het rapport. Wij onderkennen het belang van de registraties, maar zien ook wildgroei en hoge toename van kosten en administratieve lasten. De NVZ zet zich samen met Zorgverzekeraars Nederland, de Federatie van Medisch Specialisten, de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra en de Patiëntenfederatie NPCF in om hier regie op te kunnen voeren. Leidend principe hierbij is eenmalige registratie aan de bron. Het is gewenst dat het Zorginstituut partijen hierbij ondersteunt. Wij informeren u desgewenst graag over de initiatieven die hier spelen.

6. In de voorstellen spelen onafhankelijke indicatiecommissies een belangrijke rol. Het is belangrijk om nu ook vast na te denken over de bekostiging van deze commissies. Voor draagvlak en medewerking van instellingen en medisch specialisten is het daarnaast van belang om de administratieve lasten van de voorgestelde werkwijze beperkt te houden. Tevens willen wij benadrukken dat bij de samenstelling van de commissie(s) nadrukkelijk naar eventuele belangenverstrengeling wordt gekeken. Op het gebied van zeldzame aandoeningen zijn vaak maar enkele medisch inhoudelijke experts werkzaam in Nederland die vaak ook onderzoek doen naar de aandoening en de behandeling daarvan.

Met betrekking tot de werkwijze van de indicatiecommissie: gesteld wordt dat niet elke patiënt besproken hoeft te worden. Maar wat zijn dan de criteria voor het al dan niet bespreken van een patiënt in de commissie?

7. Wij vinden het belangrijk dat het onderhandelingsbureau van VWS in de aanloop naar de introductie, met de fabrikant afspraken maakt over de prijs van de unieke, niet concurrerende zeer dure weesgeneesmiddelen. Dit zou moeten gebeuren voorafgaand aan de pakkettoelating. Ook zou bij uitbreiding van indicatie en toename van het volume, de prijs moeten worden verlaagd. Dit aspect zou kunnen worden toegevoegd aan het door u voorgestelde beheersinstrumentarium.

Wij hopen dat u onze opmerkingen kunt verwerken in de notitie. Graag blijven wij betrokken bij dit traject en de verdere uitwerking van de plannen. Wij wensen u succes met het afronden van het rapport.

Met vriendelijke groet,

Margot van der Starre
directeur

Geachte mevrouw Link,

Hartelijk dank voor het toesturen van het conceptrapport 'Pakketbeheer weesgeneesmiddelen'. Wij zijn van mening dat het rapport een goede weergave geeft van de huidige problematiek en we steunen de voorstellen die in dit rapport gedaan worden. Het rapport is zeer zorgvuldig tot stand gekomen.

Een aantal punten willen wij nog meegeven:

- We vinden het van belang dat de Europese weesgeneesmiddelen regeling wordt geëvalueerd. Bepaalde stimuleringsmaatregelen werken strategisch gedrag van fabrikanten in de hand en hierdoor heeft het weesgeneesmiddelenbeleid van de EU mogelijk een nadelig effect op de toegankelijkheid en betaalbaarheid van geneesmiddelen voor ernstige aandoeningen. Het is daarom aan te bevelen om op Europees niveau het huidige weesgeneesmiddelenbeleid te evalueren.
- Op pagina 19 geeft u het volgende aan: *"Zo werken wij mee aan een implementatieproject van Zon/MW, waarbij getest wordt of een n=1 (waarbij gerandomiseerd wordt binnen één persoon in meerdere patiënten) onderzoeksmethode gebruikt kan worden voor de bepaling van de effectiviteit van een geneesmiddel voor een zeldzame aandoening. De resultaten van dit project kunnen er toe bijdragen dat we deze nieuwe onderzoeksmethodiek accepteren voor bepaling van de effectiviteit van weesgeneesmiddelen".* Hierover is ook al literatuur beschikbaar: zie vd Heuvel et al. Statistical Methods in Medical Research 2014 Nov 19. pii: 0962280214558864. [Epub ahead of print]
- In het rapport wordt op diverse plekken gesproken over specialistische geneesmiddelen. Het Zorginstituut bedoelt met specialistische geneesmiddelen aan te geven dat het gaat om geneesmiddelen die vallen onder de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Echter, er bestaan ook specialistische geneesmiddelen die vallen onder de te verzekeren prestatie farmaceutische zorg (GVS). Om verwarring te voorkomen, zou de term specialistisch geneesmiddel beter niet kunnen worden gebruikt.
- De onderstreepte tekst hieronder toevoegen aan de samenvatting op pagina 5:

De volgende instrumenten maken deel uit van het weesgeneesmiddelen arrangement:

- instellen van een indicatiecommissie;
- ontwikkeling van start- stopcriteria;
- opzetten van of aansluiten bij een <u>onafhankelijk</u> register.
- <u>Voor hoog-risico weesgeneesmiddelen, gedefinieerd als hoge kosten in combinatie met een grote onzekerheid over effectiviteit, is het nodig om toegang te creëren tot gegevens buiten Nederland, bij voorkeur in een gezamenlijk EU-breed register.</u>

Met vriendelijke groet,

drs. R. (Reineke) Noest-Poll, *senior beleidsadviseur Sturing & Financiering*
Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)
Postbus 9696, 3506 GR Utrecht
tel: 030 – 2739880/06-39462332 fax: 030 -2739532
e-mail: poll@nfu.nl e-mail algemeen: nfu@nfu.nl
internetadres: www.nfu.nl KvK Utrecht 40481193